Electrophysiologie

Potentiel de repos
Potentiel d'action

1ère année

BIOPHYSIQUE ET EXPLORATION FONCTIONNELLE

ELECTROPHYSIOLOGIE ELEMENTAIRE ET SENSORIELLE

A. Benguerrah

DAR EL AFAQ

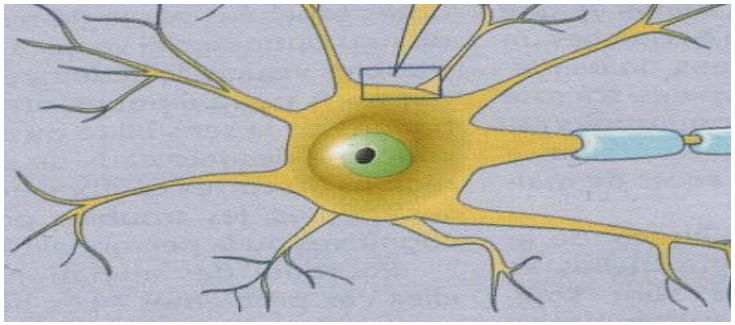
Électrophysiologie

Introduction

- Le noyau Ć aire avec son capital génétique porté par les chromosomes possède une quantité d'information qui lui permet de diriger l'activité MTB de la Ć. Cette dernière nécessite l'intervention du ḿ environnant caractérise l'état vivant et engendre des **forces électro-motrices**.
- Ces phénomènes d'électro-génèse biologique constituent avec les techniques qui y sont associées le domaine de **l'électrophysiologie**.
- Ils peuvent être mis en évidence soit à l'aide de microélectrodes intraĆ soit, d'électrodes placées à la surface de l'organisme
- Les bio-potentiels se différencient par leurs durées et leur évolution au cours du temps. Les deux extrêmes sont:

d'une part, les potentiels relativement stables dont les plus importants les **potentiels de repos

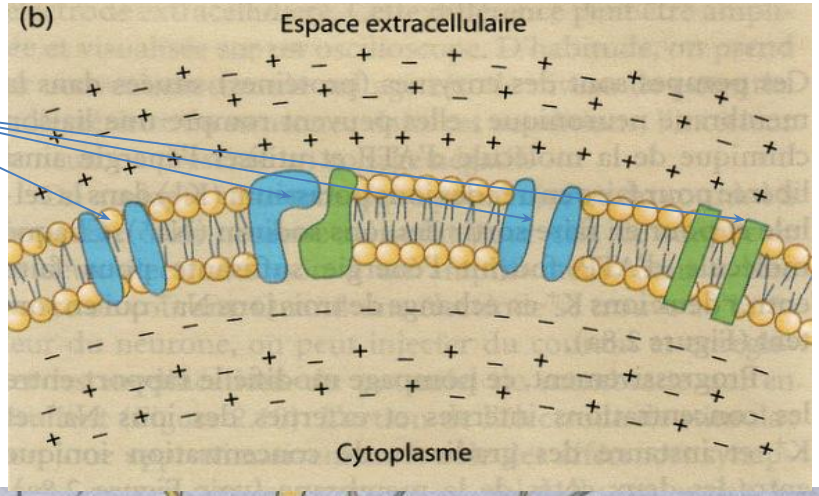
d'autre part, les variations de potentiels rapides = **potentiels d'action qui caractérisent les excitations Ć prolongées.



Système dynamique organisé

protéines

Bicouche lipidique formant la mb neuronique



But: **étude des phénomènes électriques existant dans cette mb au repos des cellules nerveuses (et musculaires)**

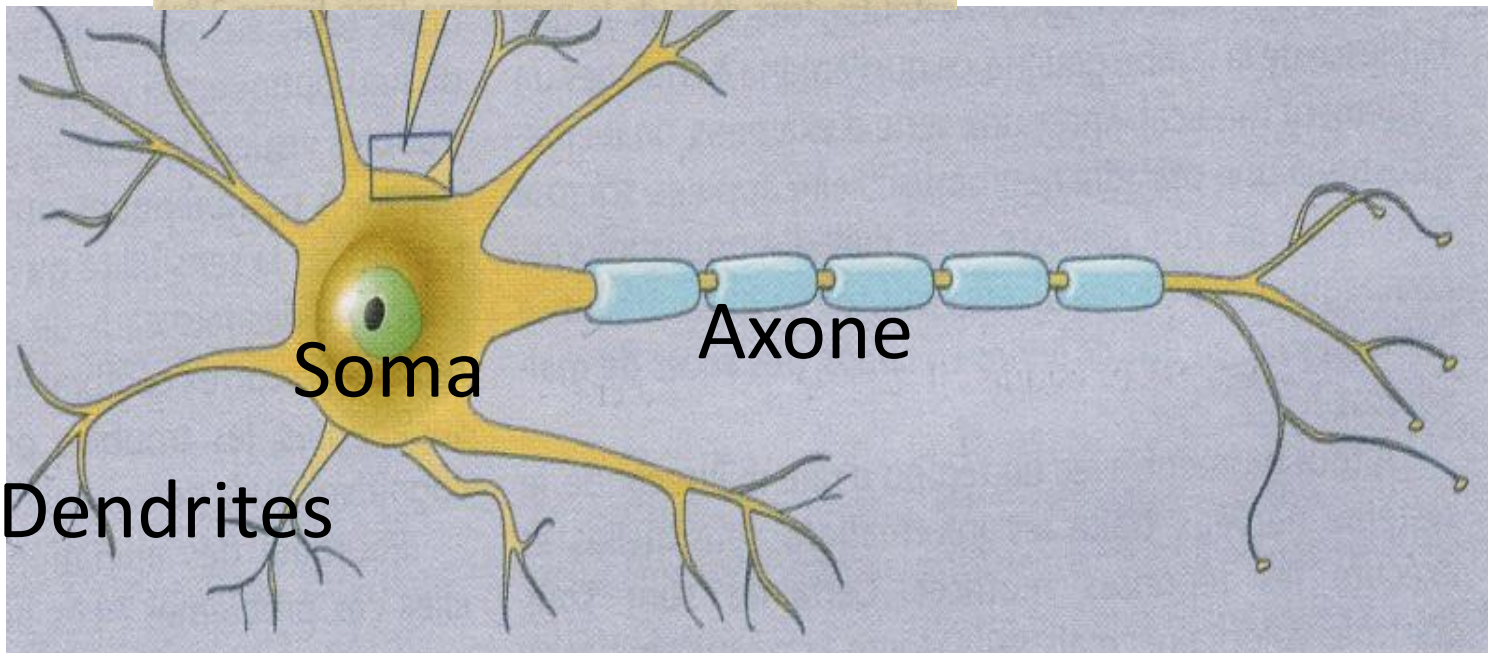
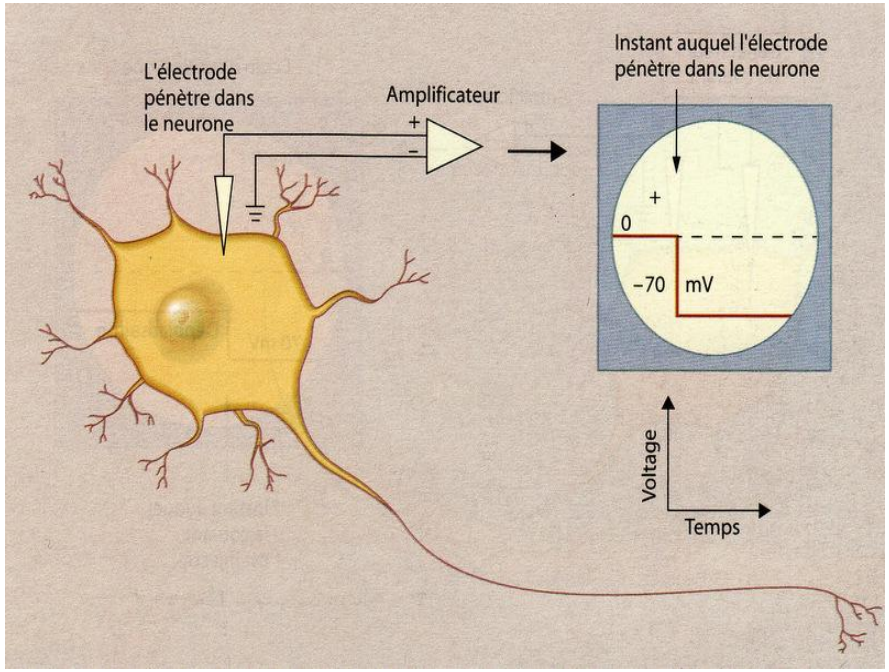


Schéma: Principales partie d'un Neurone

A: Potentiel de repos

I : Existence d'un potentiel de repos: techniques d'enregistrement



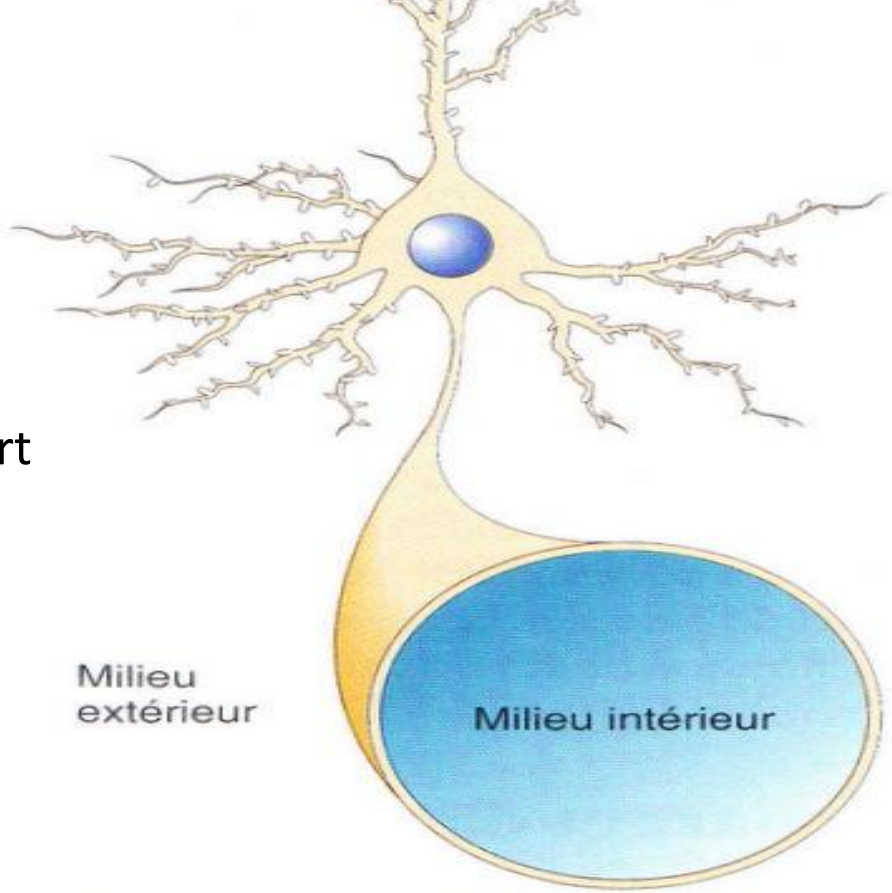
- Sur une mb au repos en dehors de toute stimulation → grâce à un voltmètre et deux microélectrodes, on met en évidence une ddp entre les deux faces interne et externe de la mb ℄. Le sens de la déviation de l'aiguille du voltmètre révèle que la face ext est chargée plus positivement que la face int.

- Mesure du PR : / convention

$$(\boldsymbol{Em = Ei - Ee})$$

- mb: ℄ nerveuses: **–70mv**
(-mb: ℄ musculaires : –90mv)

II: Bases physico-chimiques du PR:



a: Ionogramme normale: origine du potentiel de repos

on note que la composition ionique de part et d'autre de la mb Ȼ est différente au point de vu concentration (charges)

d'où

cette différence serait

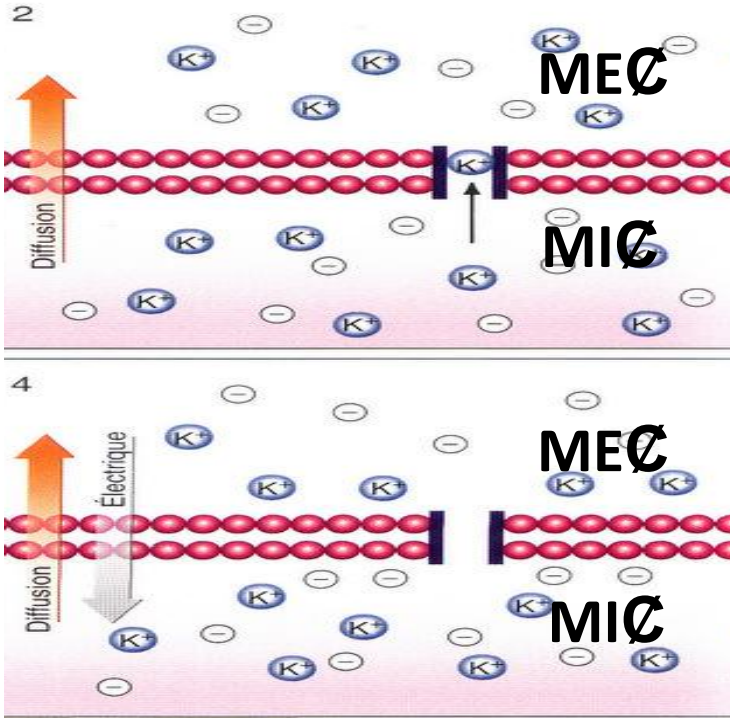
à l'origine du PR

MEȻ		MIȻ	
$(K+)_e$ = 5mM		$(K+)_i$ = 100mM	
$(Na+)_e$ = 150 mM		$(Na+)_i$ = 15mM	
$(Ca2+)_e$ = 2mM		$(Ca2+)_i$ = 0,0002mM	
$(Cl-)$ = 150mM		$(Cl-)_i$ = 13mM	

b: perméabilité de la mb

b1: Transport passif => sans dépense d'énergie

Mobilité ionique	Force de diffusion=> Gradient de [ ] + → –	F. électro-statiques => grad électrique
K+	MIC → MEC	Retenir à l'int
Na+	MEC → MIC	MEC → MIC
Cl –	MEC → MIC	Retenir à l'ext



MEC

$(K+)_e$ = 5mM

$(Na+)_e$ = 150 mM

$(Ca2+)_e$ = 2mM

$(Cl-)$ = 150mM

MIC

$(K+)_i$ = 100mM

$(Na+)_i$ = 15mM

$(Ca2+)_i$ = 0,0002mM

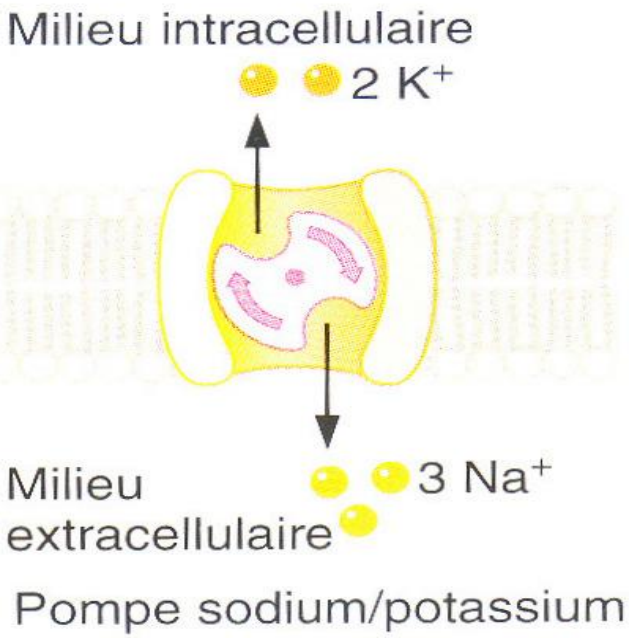
$(Cl-)_i$ = 13mM

b2:Transport actif => avec dépense d'énergie

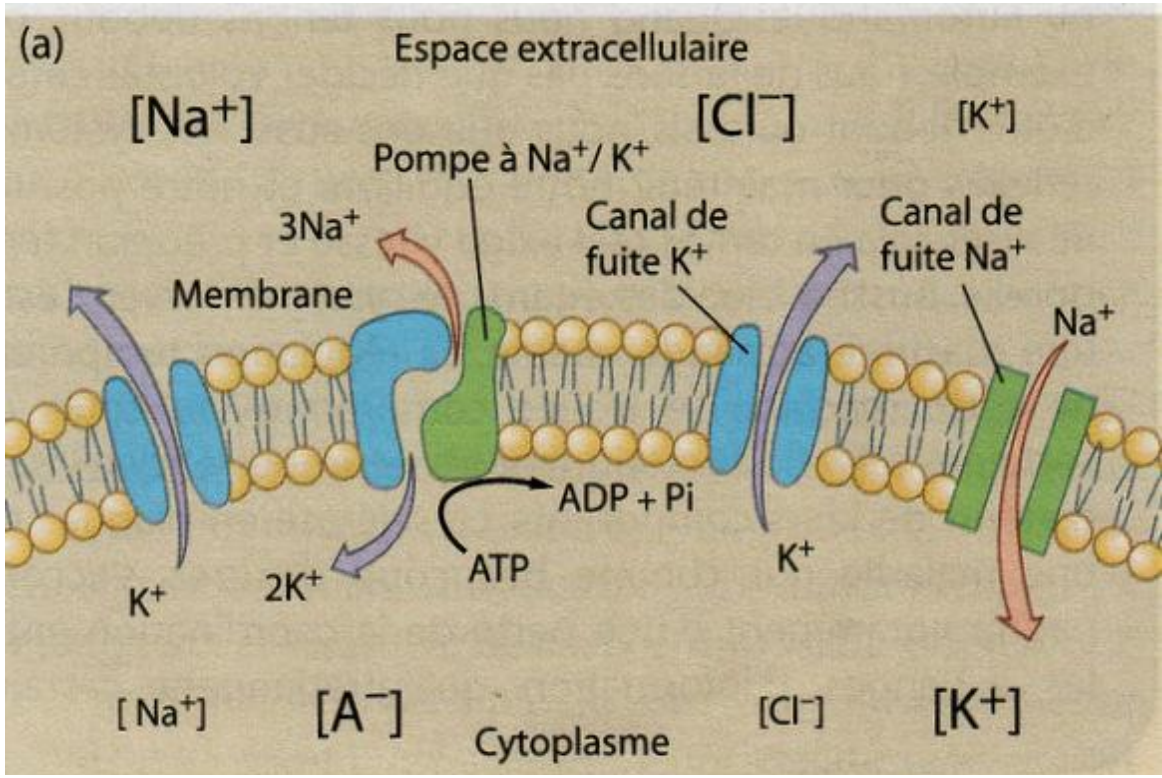
Grâce à une pompe ionique qui fonctionne **contre le gradient de concentration**

=> K+ : MEC → MIC

Na+: MIC → MEC



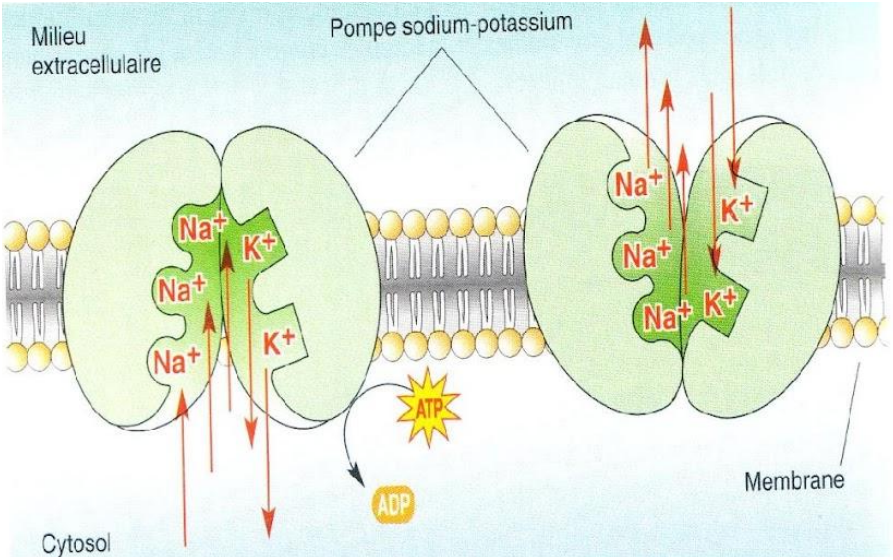
Pompe sodium/potassium

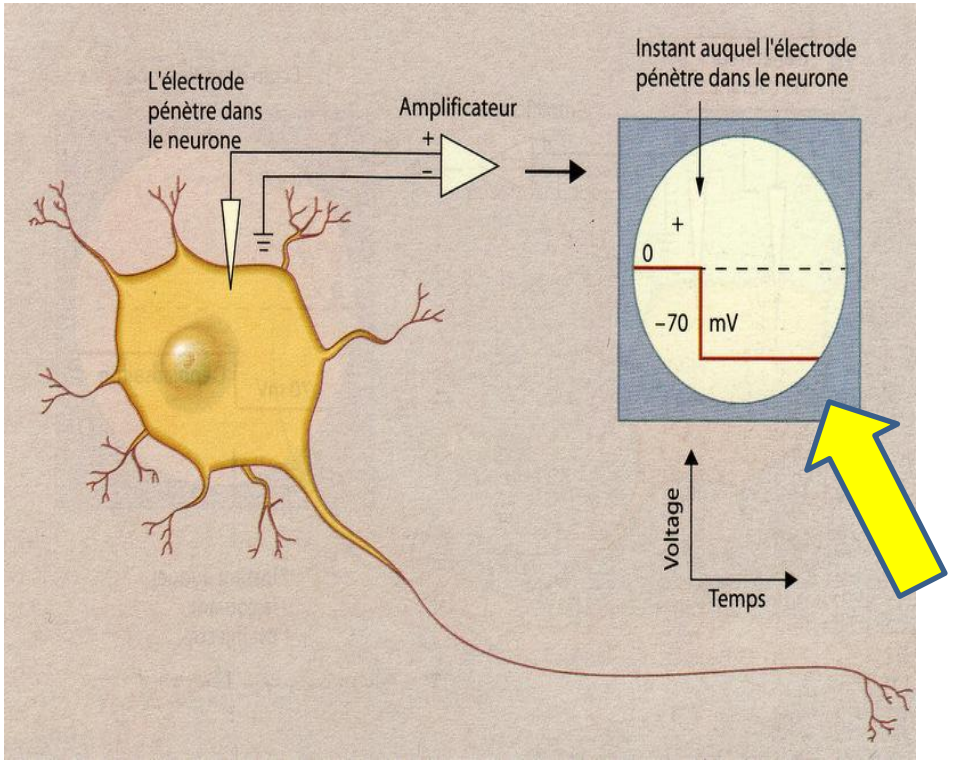


Etat stationnaire du potentiel de repos

Pompe ionique assure **le transport actif:**

- Intérêt; permet le maintient des concentrations ioniques de part et d'autre de la mb fixes. Le PR reste stationnaire.
- Les transports actifs du Na+ et du K+ sont couplés: la pompe(Na+, K+) utilise de l'énergie fournie par l'adénosine triphosphate. Elle permet la sortie de 3Na+ contre l'entée de 2K+.
- Les mouvements actifs (Na+, K+) commandent le mouvement passif de Cl-





III: Calcul du potentiel de repos

3ème théorie

Hodgkin et Huxley

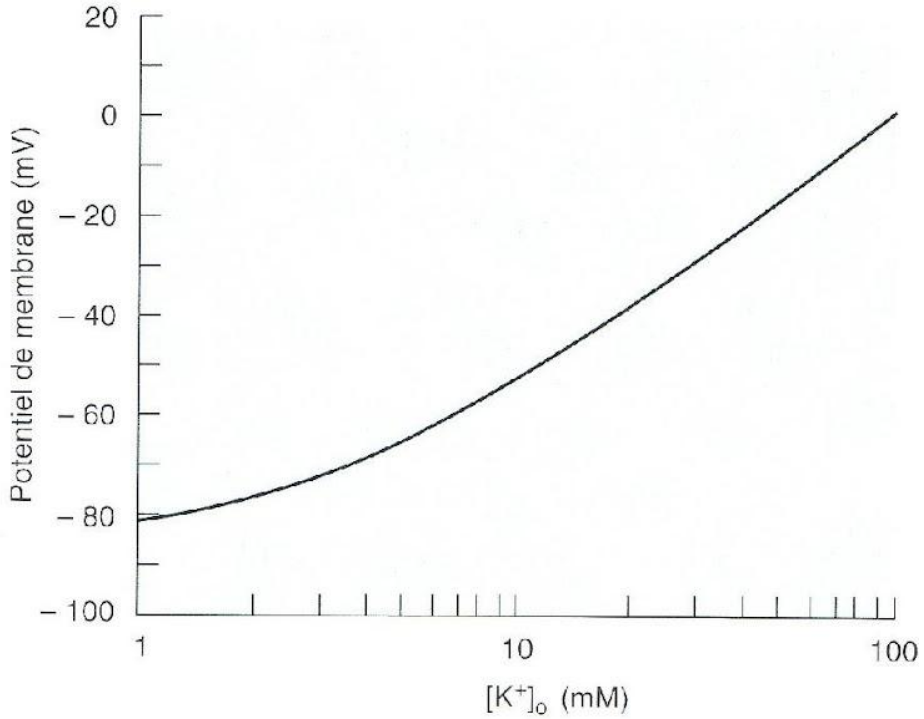
-K+, Cl-, et Na+ sont diffusibles et

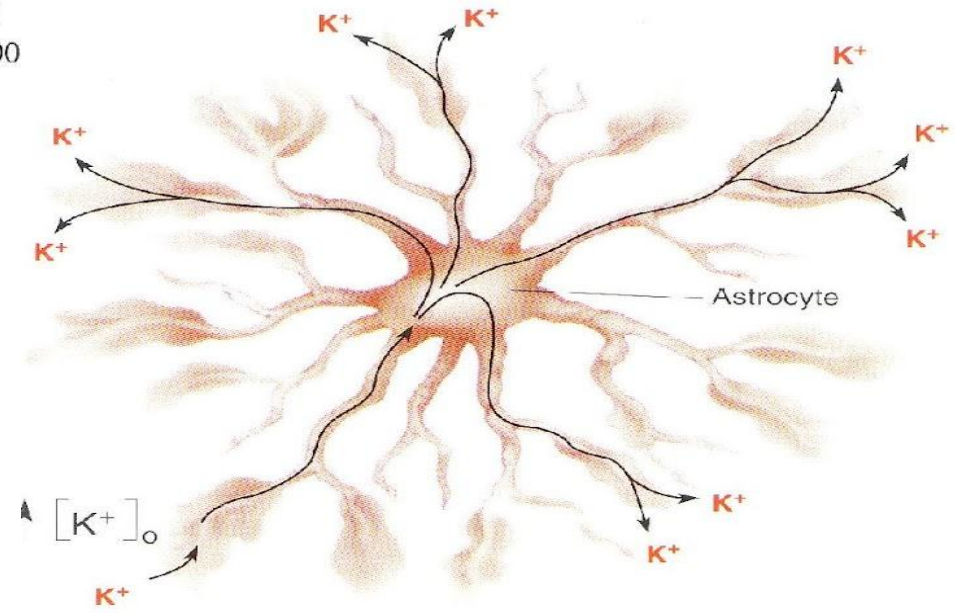
-K+, Cl- et Na+ ont des mobilités ≠

__d'où **PR** = E_m est calculé selon l'équation de Goldmann:

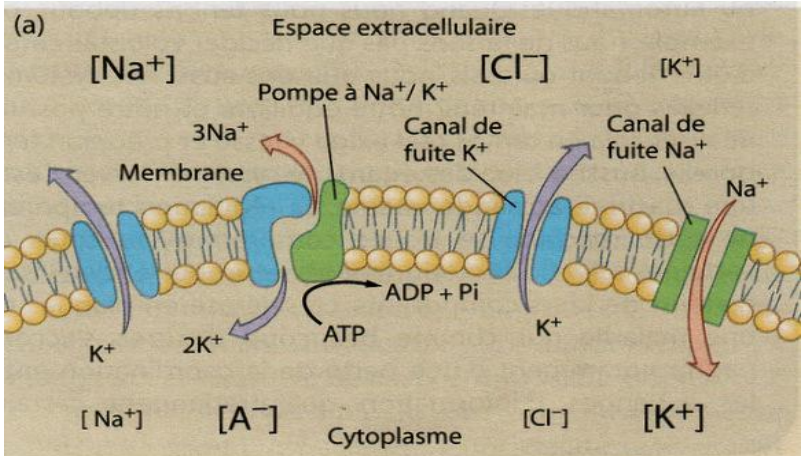
$$E_m = 58 \log \frac{V(K^+) \times [K^+]_e + V(Na^+) \times [Na^+]_e + V(Cl^-) \times [Cl^-]_i}{V(K^+) \times [K^+]_i + V(Na^+) \times [Na^+]_i + V(Cl^-) \times [Cl^-]_e}$$

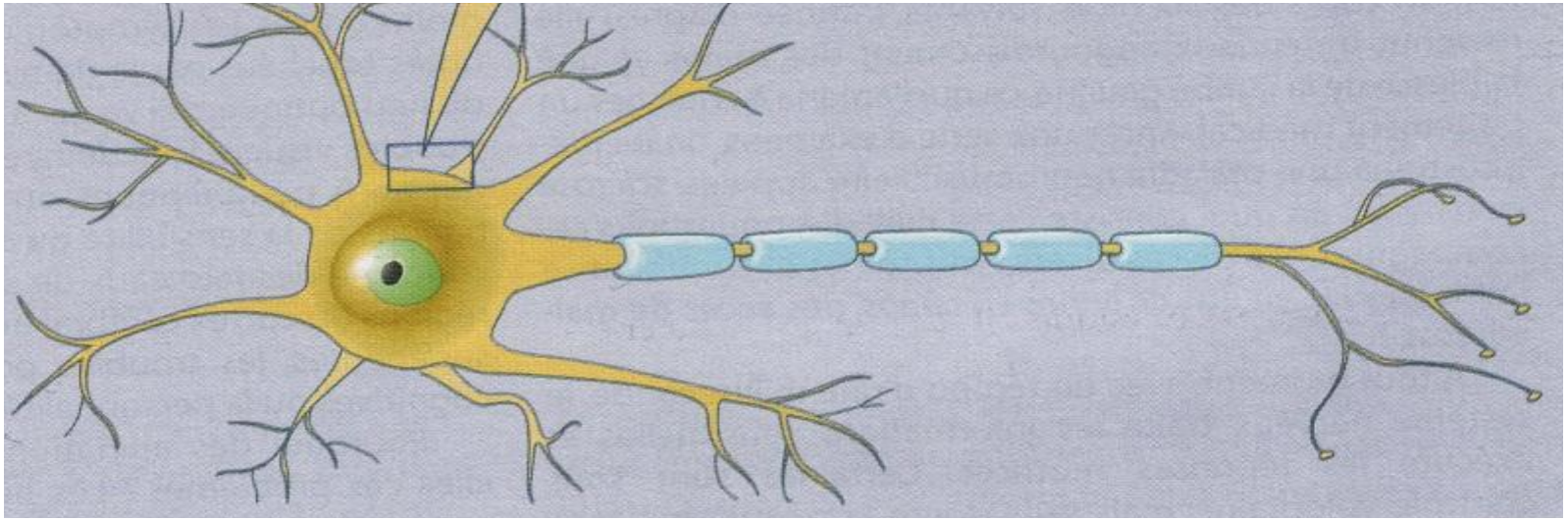
Attention à la concentration du K+





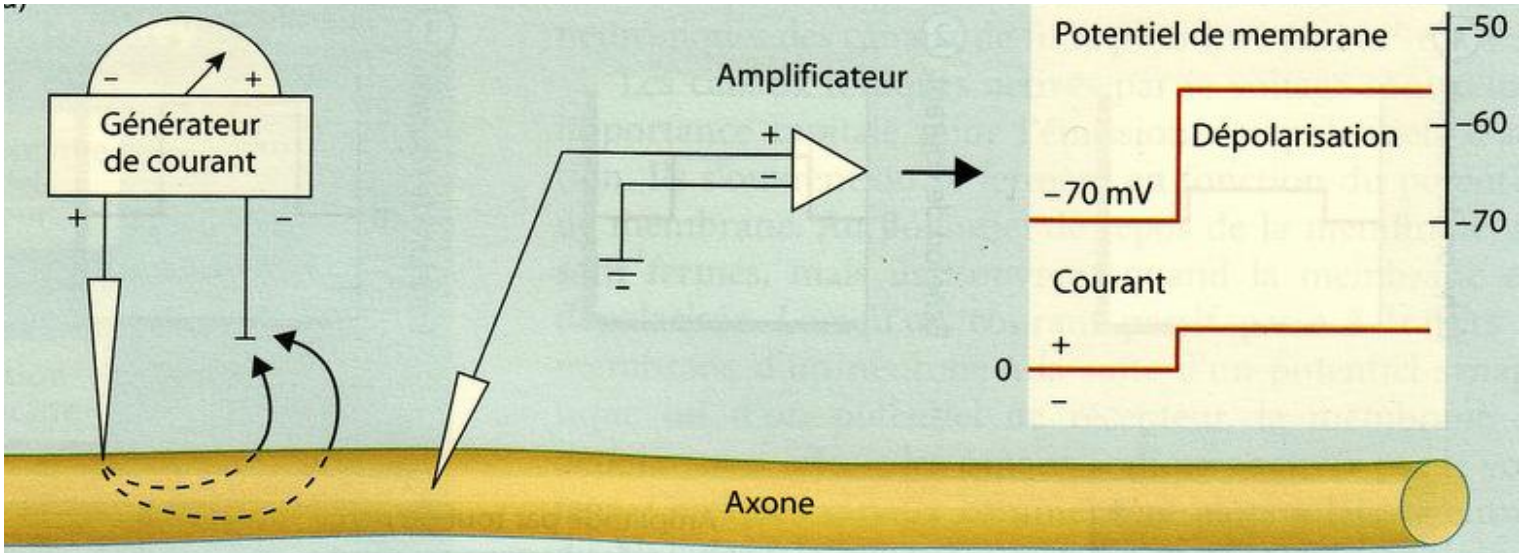
B: Potentiel d’action


(a)
Espace extracellulaire
[Na+]
[Cl−]
[K+]
Pompe à Na+/ K+
3Na+
Canal de fuite K+
Canal de fuite Na+
Membrane
Na+
ADP + Pi
ATP
K+
2K+
K+
[Na+]
[A−]
[Cl−]
[K+]
Cytoplasme



I : Mise en évidence du PA

microélectrodes de stimulations

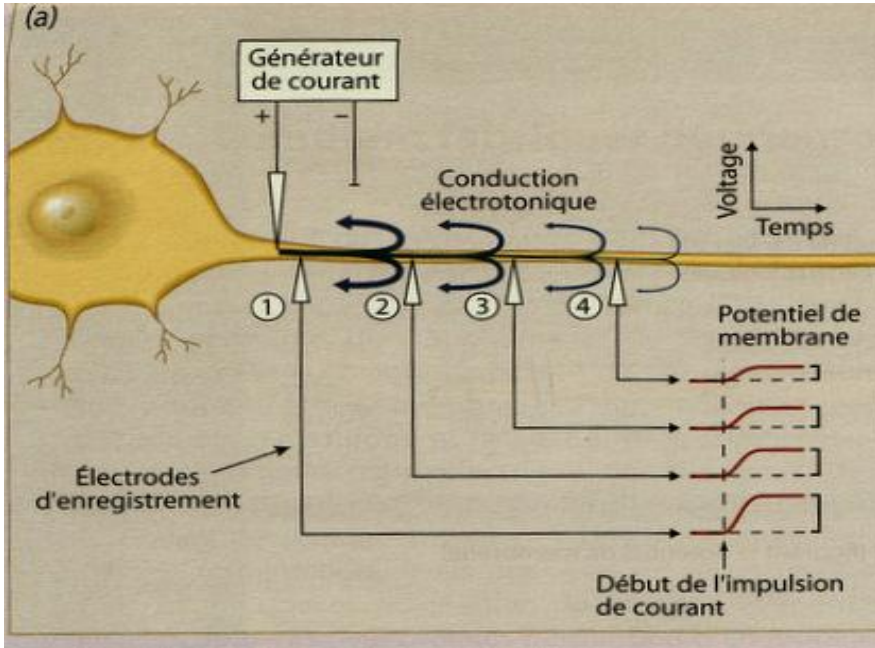


microélectrodes de recueil

Méthode

-Pour une faible intensité (I) de stimulation infraliminaire,

nous avons obtenu une réponse locale.



-Si on **augmente progressivement I** jusqu'à obtention d'une certaine limite seuil (liminaire) dont la valeur varie en fonction du type de fibre =>

On note une importante variation de Em dite **PA**

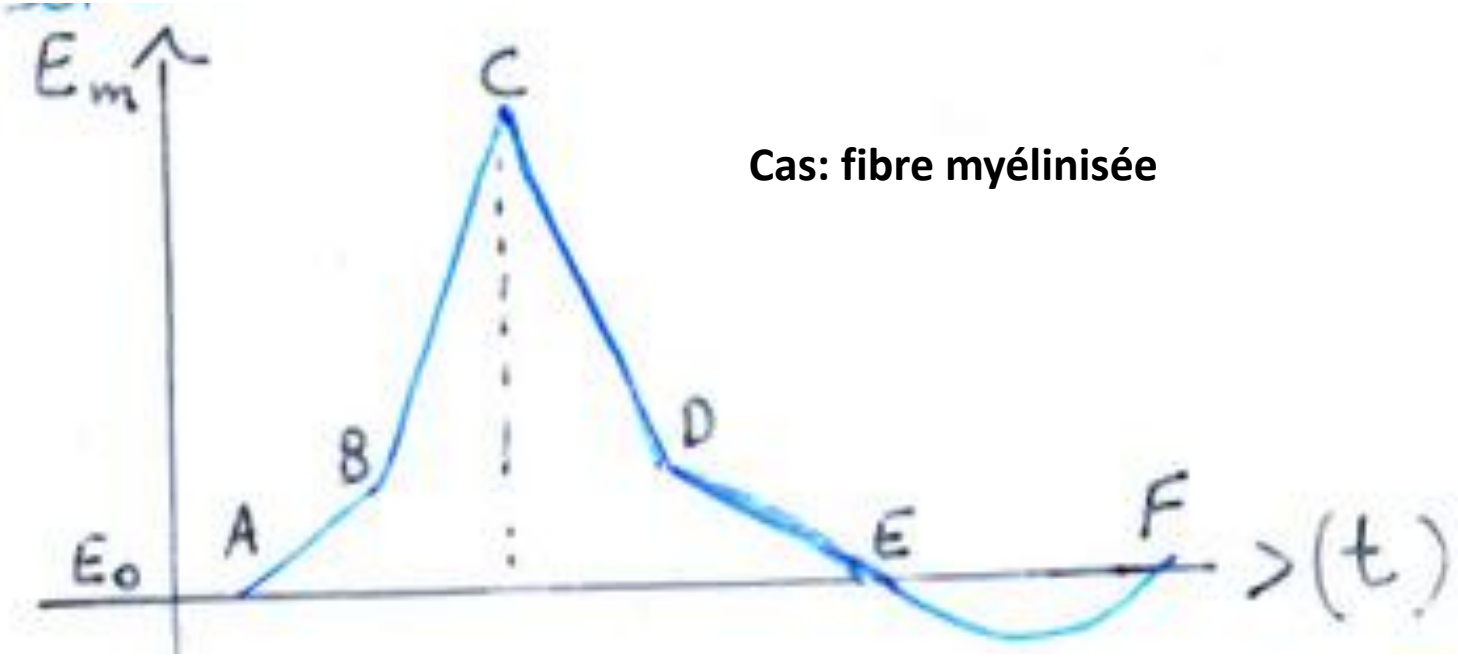
PA = ensemble de modification que subit Em à la suite d'une stimulation supraliminaire

Nb: Paramètres d'une stimulation: sont

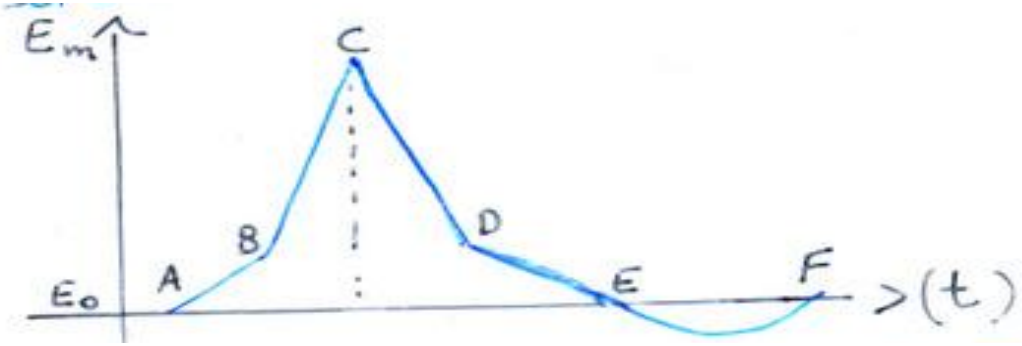
Sa nature : mécanique , thermique , chimique , électrique , etc
Sa durée
Sa fréquence
Son intensité
Sa vitesse d'installation
En effet, une variation de l'un quelconque des paramètres de la stimulation peut à elle seule engendrer des modifications de la réponse de l'élément excitable étudié.

II: Description

La morphologie générale du PA est obtenue par reconstruction



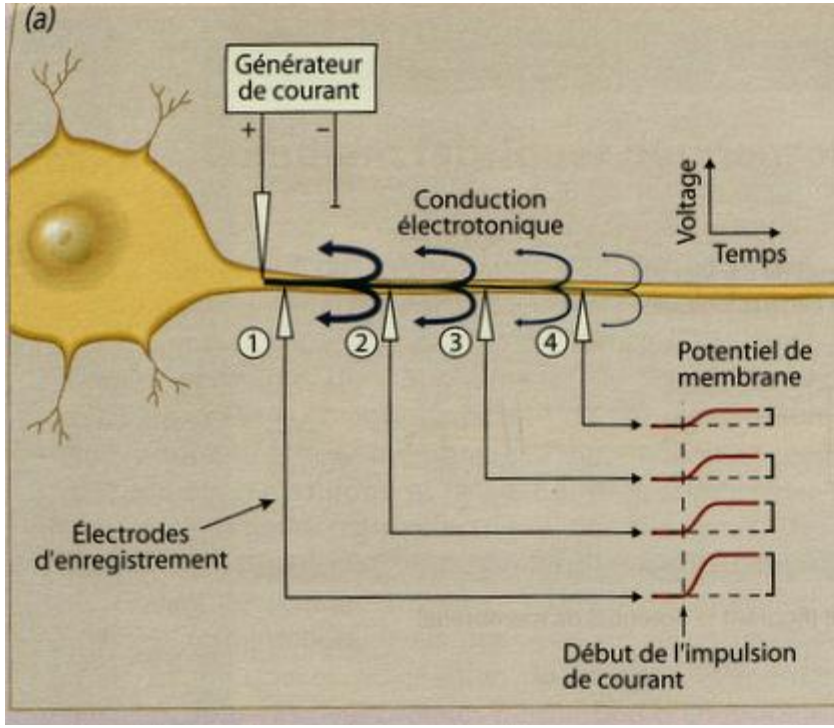
Cas: fibre myélinisée

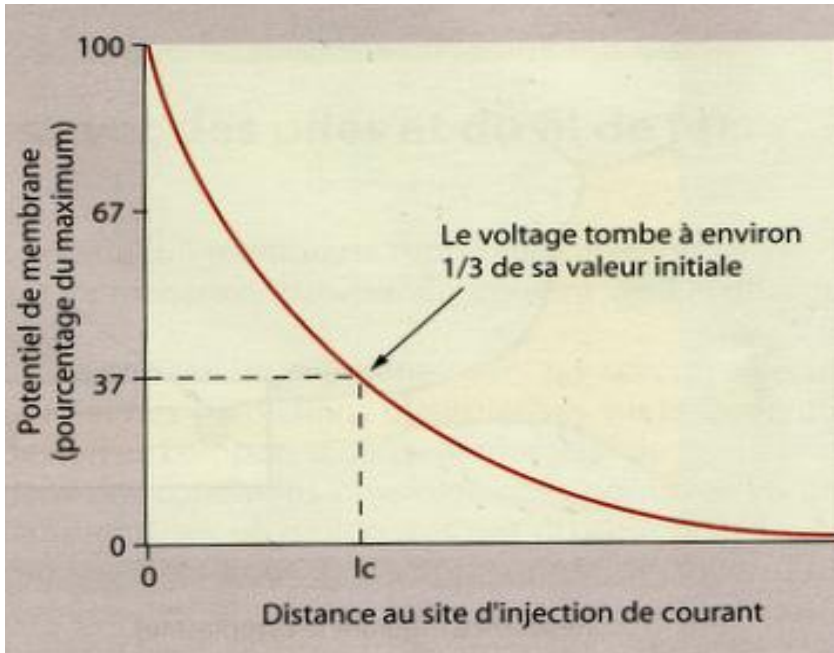


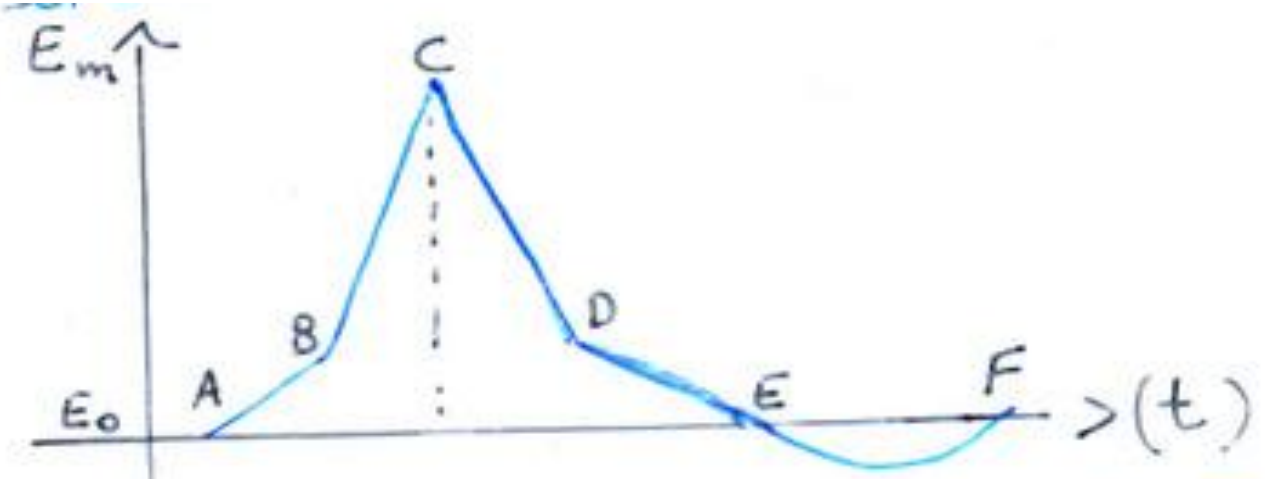
Segment AB => **Pré-potentiel**

-Partie initiale variation de Eo

-Survient à la suite d'une application d'un échelon rectangulaire **infraliminaire** (caractère local; il y'a décrément)







Point B => **Dépolarisation seuil**

-Correspond à l'I seuil (I liminaire) dont la valeur critique varie en fonction du type de fibre
-Atteinte d'autant plus rapidement que l'I ↗=> latence de la pointe est d'autant plus faible

Segment BCD => **potentiel de pointe** (loi de tout ou rien)

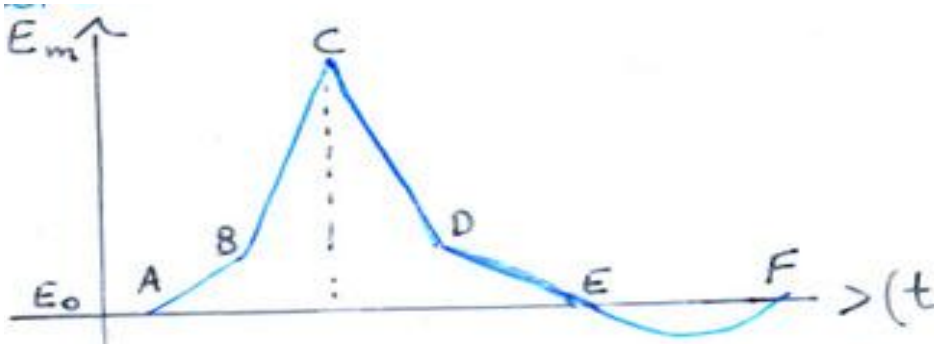
-Durée variable selon type fibre (R.C) = 1ms
-Sa partie ascendante est plus rapide que sa partie descendante
-Son amplitude d'emblée maximale = 100mv
-Correspond à une inversion de polarité mb

Segment DEF =>
Post-potentiel ou
Potentiel consécutifs

Morphologie très variable selon type fibre, état métabolique, conditions de stimulation

Segment DE
Post pot –

Même polarité que PA
Durée et amplitude peuvent être très ↗.
Ex: fibre myocardique, «300 ms »



Segment EF
Post pot +

-Amplitude: souvent faible
-Durée: longue
-Correspond hyper polarisation mb

II qq lois de l'excitation

1: Le seuil de l'excitabilité:

Rhéobase: Intensité seuil, pour une préparation donnée, dans le cas où le stimulus et un échelon rectangulaire

2: Influence de la durée du stimulus sur le seuil

-Exp: on fait varier la durée (D) de la stimulation des ondes rectangulaires puis on voit comment varie Is
-Tant que D > Do (temps utile = valeur charnière), Is est constante = rhéobase
-plus D < Do plus Is ↗

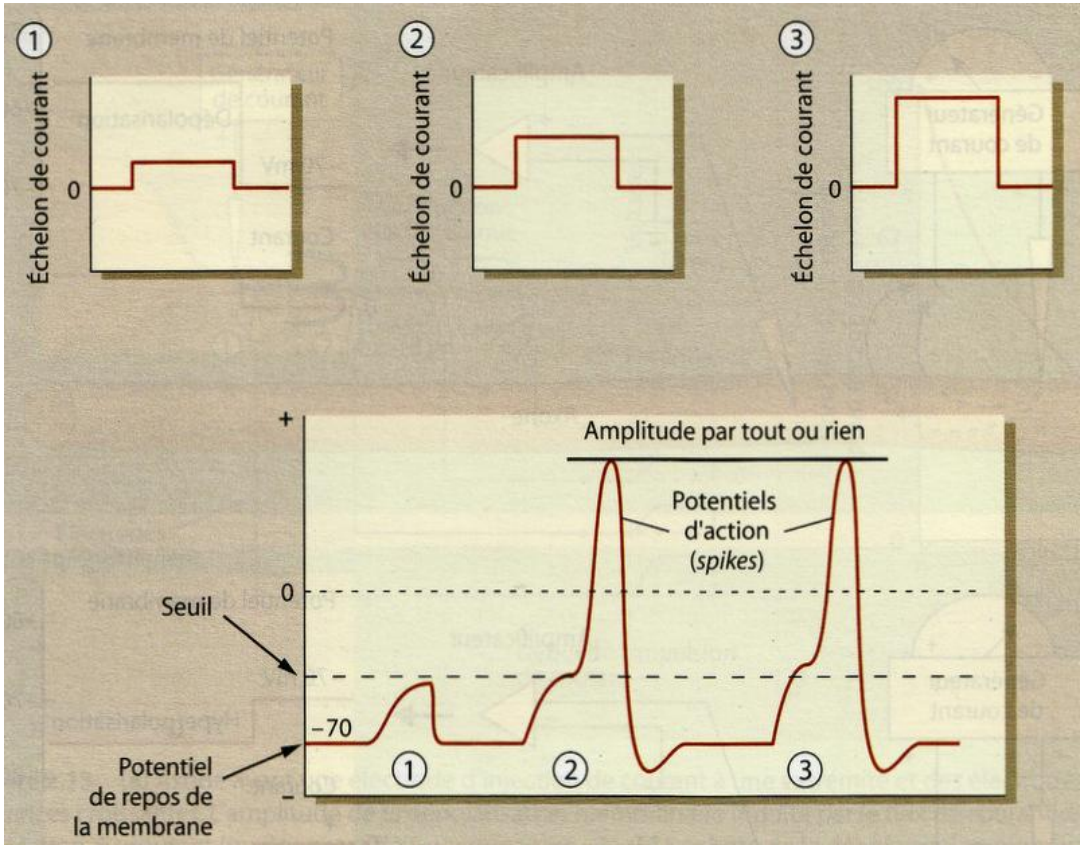
-**Chronaxie**: c'est la durée qui est sur la courbe intensité durée correspond à deux fois la rhéobase: Is = 2 x rhéobase (Intérêt pratique)

3: Loi de tout ou rien

Fibre isolée =>

-PA ou il est obtenu ou il ne l'est pas

-Une fois déclenché, il est toujours égal à lui-même (amp et durée constantes quelque soit l' ↗ **I**



Nerf entier =>

-PA: ↗ (en amplitude et durée) avec l'I stimulation

-Cette ↗ est due : . au recrutement d'un nombre de plus en plus élevé de fibres

. Toutes les fibres n'ont pas le même seuil

4: variation du seuil après un 1er stimulus supraliminaire

a: Période réfractaire absolue (PRA) <=> Ot_1 (BC)

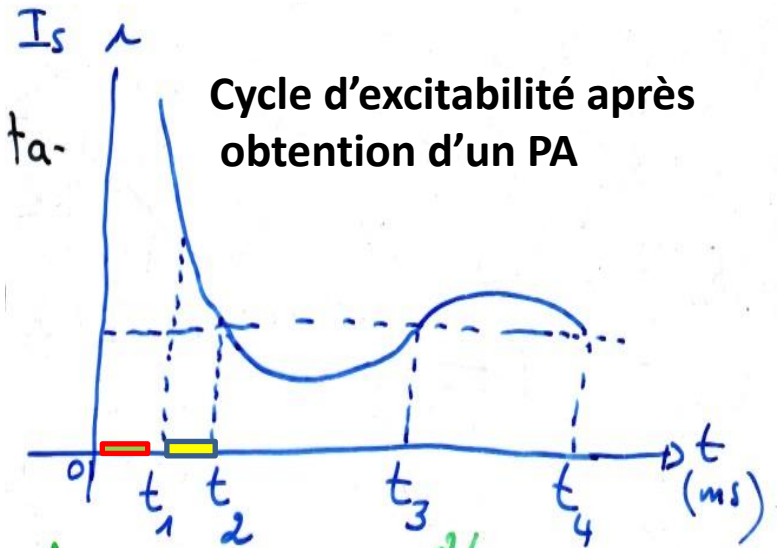
-Contemporaine du potentiel de pointe PA

-Seuil ∞ → quelque soit I => <u>stimulation inefficace</u>

-Durée 1ms à 2ms

-Nb: pour obtenir une nouvelle réponse il faut une fréquence de stimulation < à 1000 Hz.

La loi d'Adrian n'est valable qu'au-delà d'une limite déterminée par la PRA

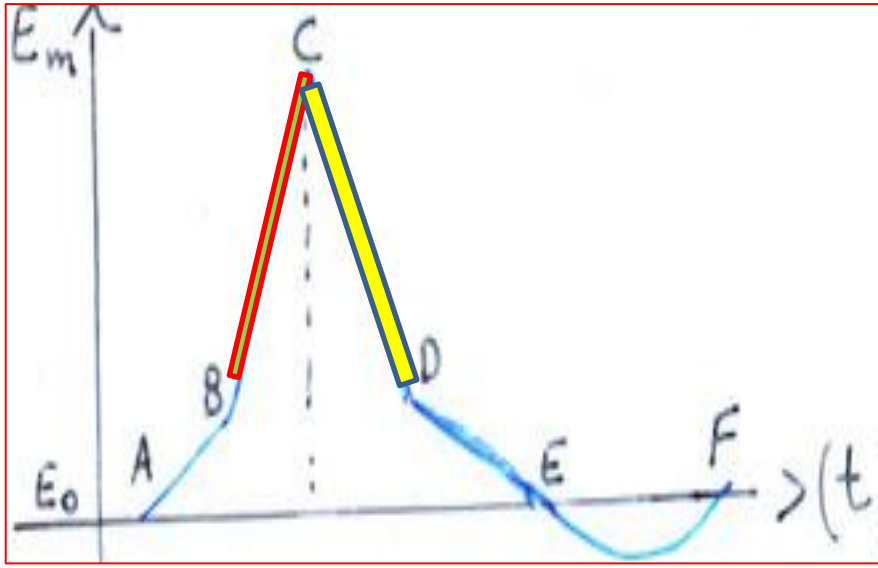


b: Période réfractaire relative (PRR) <=> t_1t_2 (CD)

-Fin partie descendante de la pointe et au début du post potentiel –

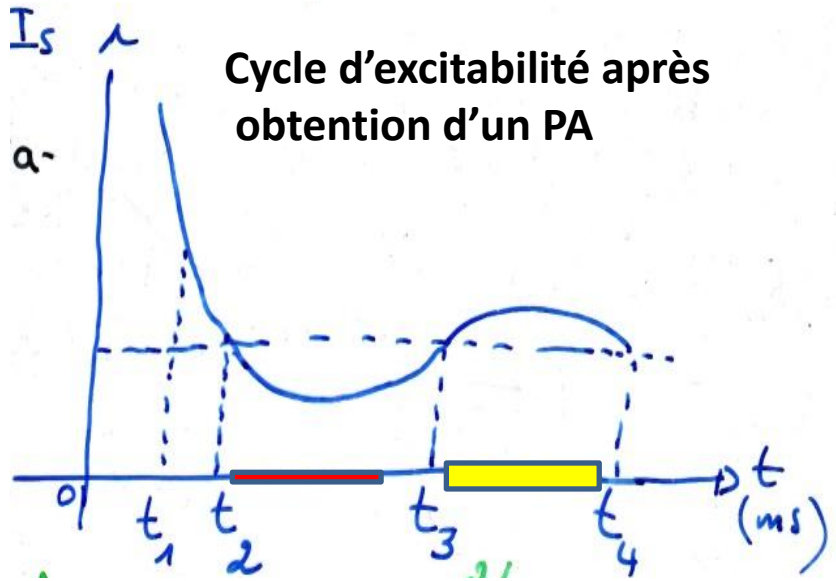
-Seuil très élevé => <u>excitabilité de la mb ↘</u>

-Durée environ 10ms



c: Période supranormale <=> t_2t_3 (DE)

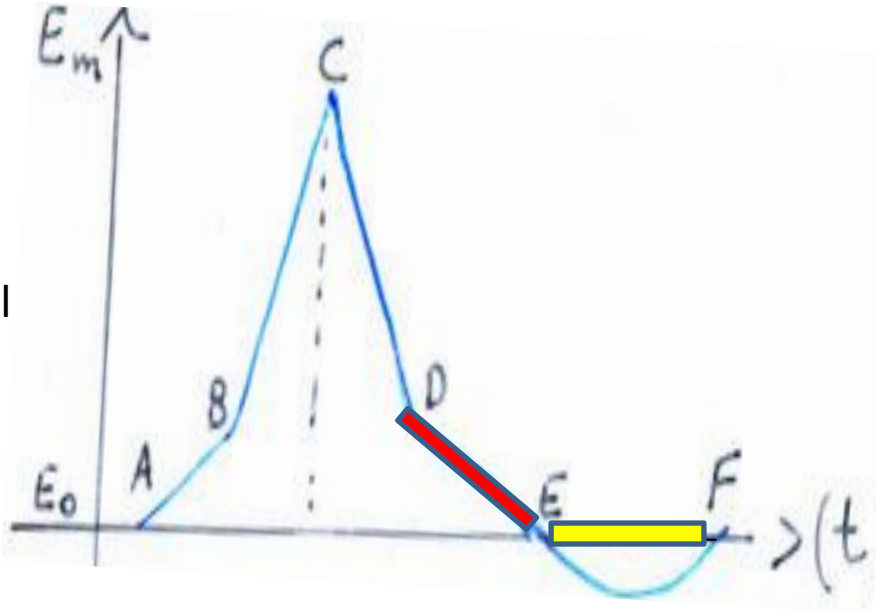
-Contemporaine du post potentiel -
-Seuil < au seuil normal => excitabilité de la mb ↗
-Durée environ égale durée du post potentiel -
-Correspond à une dépolarisation <u>d'hyper-excitabilité</u>



Cycle d'excitabilité après obtention d'un PA

d: Période subnormale <=> t_3t_4 (EF)

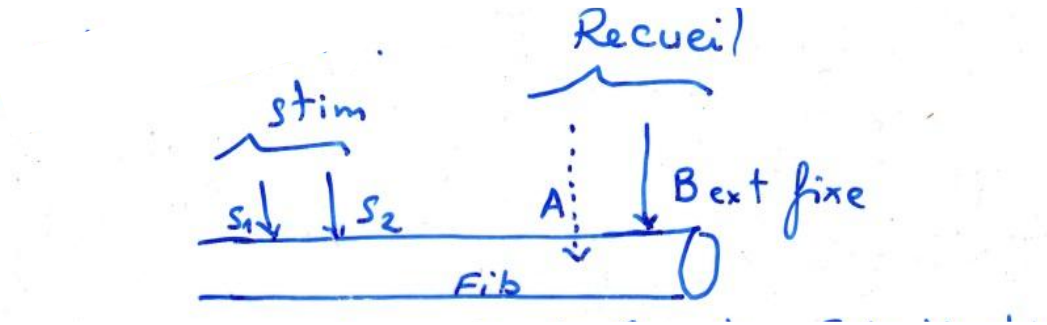
-Inconstante
- excitabilité de la mb ↘ puis retour au seuil normal



III: La propagation de la pointe du PA

- C'est une Propriété essentielle de l'influt nerveux.
-Rôle de transmission et de commande du système nerveux. La propagation est une propriété de la pointe du PA

1: Mise en évidence



Nb: la position de A varie entre S2 (cathode)
et B avant chaque stimulation

Quelque soit la position de la microélectrode (A) on recueil un PA

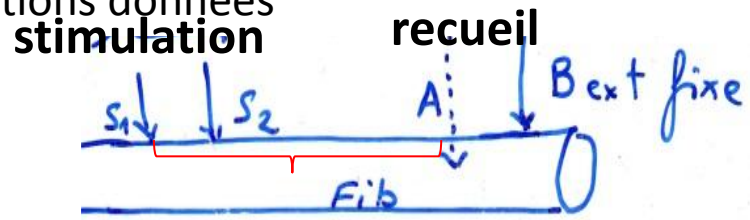
- d'autant plus retardé que l'on est loin du point de stimulation
- dans les deux sens <=> stimulation antidromique
- la loi tout ou rien du PA est valable (amp + morpho) toujours identique => la propagation se fait **sans décrément** en fonction de la distance

2: célérité

C = d/t (m/s)

-Si on connait le temps mis / une pointe pour se déplacer d'une distance « d » d'un point au suivant => on peut calculer C = vitesse de propagation du PA

-**C**: constante pour une fibre donnée dans des conditions données



C : élevée

-Si diamètre fibre élevée

-Si fibre myélinisée (pour même diamètre)

-Température élevée

-Sous effet cathélectrotonus

C : faible

-Si diamètre fibre diminué

-Si fibre non myélinisée (pour un même diamètre)

-Refroidissement

-Anélectrotonus

-Certains agents pharmacologiques

3: Mécanisme de la propagation du PA

a: fibre non myélinisée

=> courants locaux =PA s'auto-propage de proche en proche

-En B zone d'excitation => inversion de polarité

En A et C zones proches au repos => d'où création de courants locaux du + vers le –

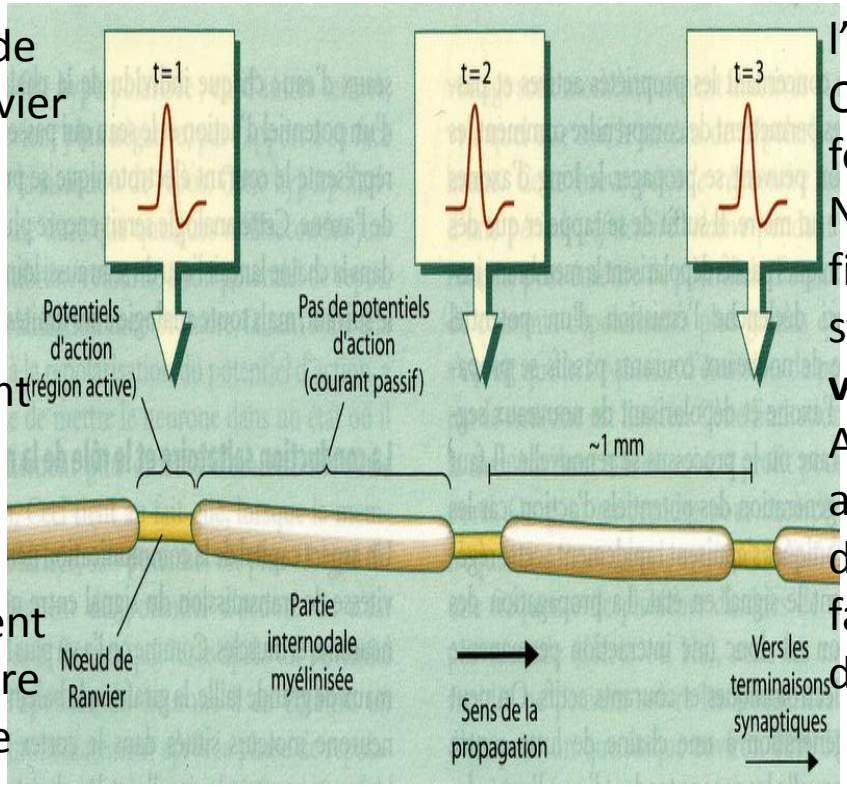
-effet courants locaux => ↘ pot de mb et lorsqu'un certain niveau de dépolarisation est atteinte => PA

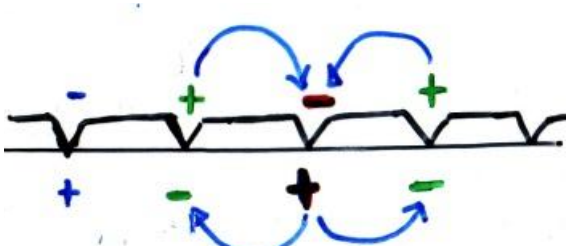
-A et C existence de courants locaux, mais la dépolarisation n'est efficace (PA) qu'au niveau C (si on tient compte du sens de propagation de PA comme indiqué sur la figure) car le point A étant excité juste avant, il est en PRA

-plus diamètre fibre ↘ plus la vitesse PA ↘ car la résistance interne mb ↗↗ => (intensité courants locaux ↘)

b: fibre myélinisée

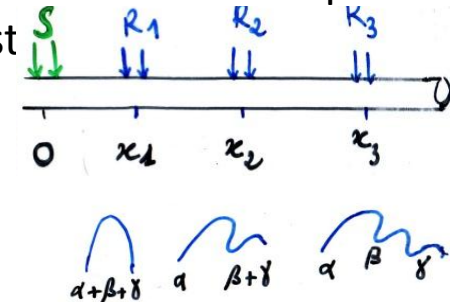
- => saltatoire:
PA se propage de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier .mécanisme intime est assuré par les courants locaux qui sautent d'un nœud au suivant
-gaine de myéline = Isolant car a une résistance très élevée
-Rendement: malgré leur faible diamètre, rendement beaucoup plus élevé / fibre non myélinisée => vitesse PA ↗↗





c: nerf entier

PA = somme des PA de l'ensemble de ses fibres.
Obtenue /stimulation assez forte
Nerf = un grand nombre de fibres dont diamètre et structure diffèrent. => **vitesse ≠** ; ainsi
Afin de séparer les ≠ accidents liés à chaque type de fibre, l'enregistrement se fait à ≠ distances du point de st

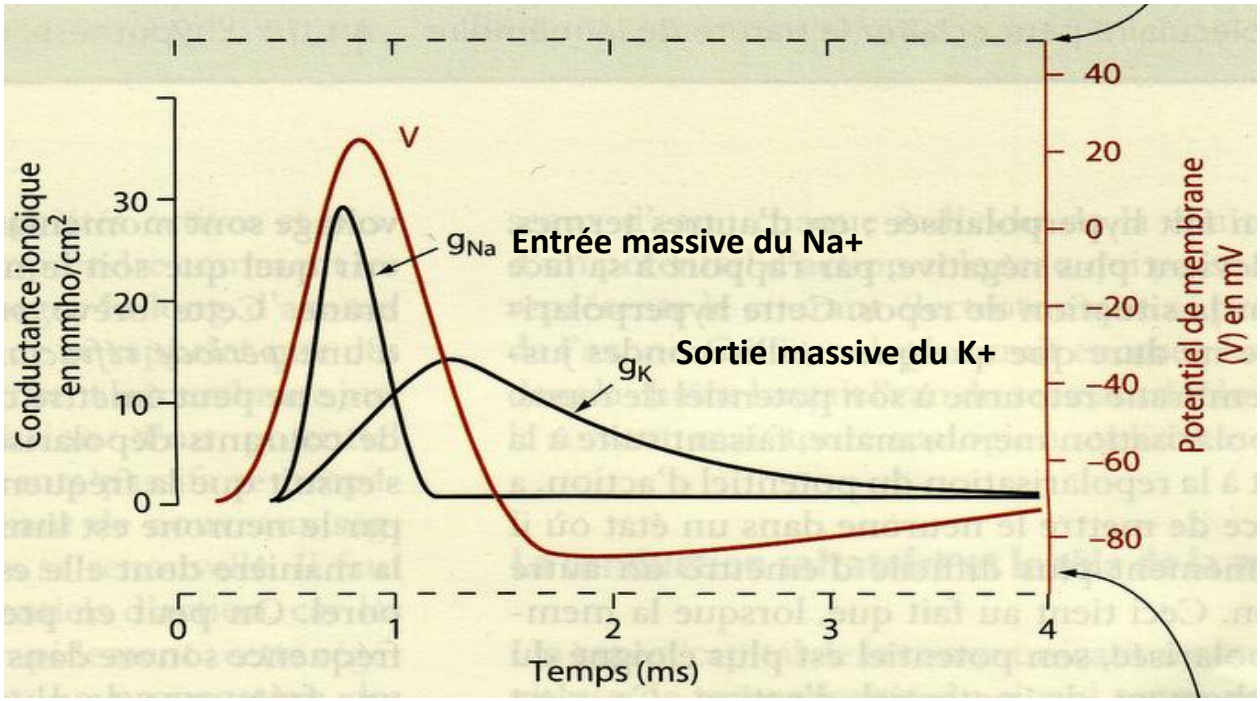


La composition en fibres d'un nerf est obtenue en jouant à la fois sur les célérités est les seuils

4: Bases physicochimiques du PA: genèse du PA

Variation de la perméabilité de la Mb durant le PA

Potentiel d'équilibre pour le Na+

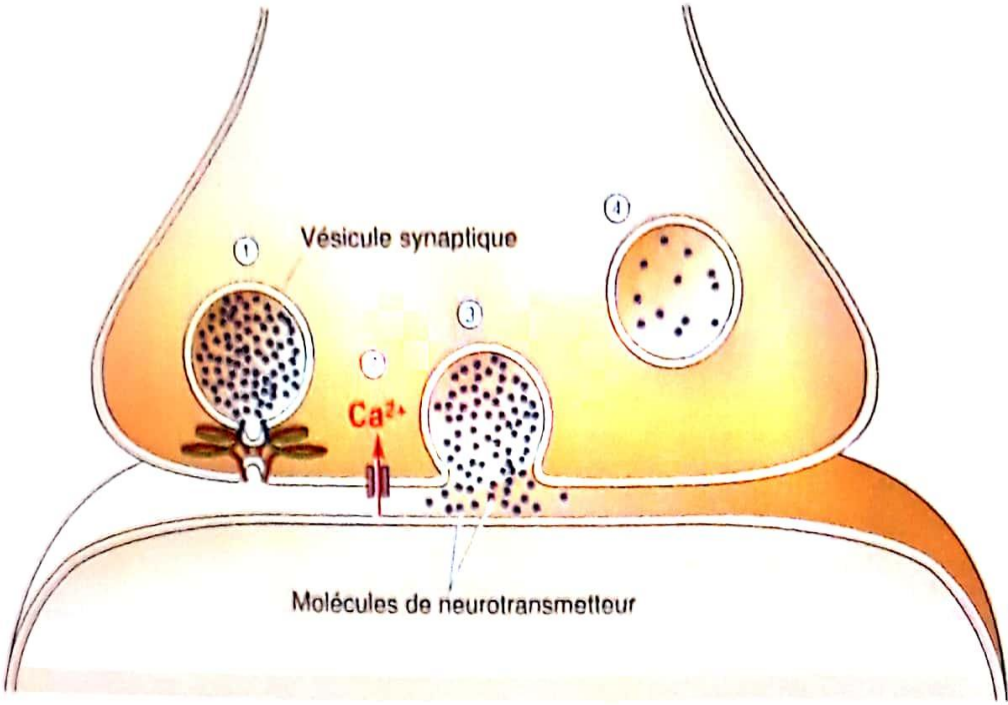


Potentiel d'équilibre pour le K+

Libération des neurotransmetteurs

- En se propageant dans la terminaison axonique le PA déclenche la libération des neurotransmetteurs.
- La dépolarisation de la MB des terminaisons nerveuses provoque l'ouverture des canaux calciques dépendant du potentiel, au niveau des zones actives.
- Une force électromotrice importante s'exerce sur les ions Ca2+. Ces derniers vont pénétrer dans la terminaison axonique tant que les canaux calcique sont ouverts.
- Il en résulte une élévation de la concentration interne du Ca2+. Cela constitue un signal pour que les vésicules synaptiques libèrent les neurotransmetteurs.

. Les vésicules libèrent leur contenu par un processus appelé exocytose. La MB de la vésicule synaptique fusionne avec la MB présynaptique au niveau de la zone active, laissant ainsi le contenu de la vésicule se déverser dans l'espace synaptique.



IV: Exploration

Différents moyens d'exploration de la fibre nerveuse

- Echelle fondamentale: voltage-clamp, Patch-clamp
- Autres: EEG,

  PE : Visuels, auditifs, somesthésiques…..

Physiologie cellulaire

Transports membranaires

Année universitaire 2021-2022

Transports membranaires

I-Introduction

II-Mécanismes passifs

A- Diffusion simple

B- Diffusion facilitée

1- Transporteurs ou perméases

2- Canaux protéiques

C- Osmose

Transports membranaires

III-Mécanismes actifs :

A- Transport actif

1-Transport actif primaire

2-Transport actif secondaire

B- Transport vésiculaire

a- Exocytose

b- Endocytose

1-Phagocytose

2-Pinocytose

3-Endocytose par récepteurs interposés

c- Transcytose

IV-Transport épithélial ou transépithélial

Conclusion

Transports membranaires

I-Introduction

Pour survivre, chaque cellule doit extraire du milieu interstitiel les nutriments essentiels (acides aminés, sucres, acides gras, vitamines,…) et rejeter les déchets.

Transports membranaires

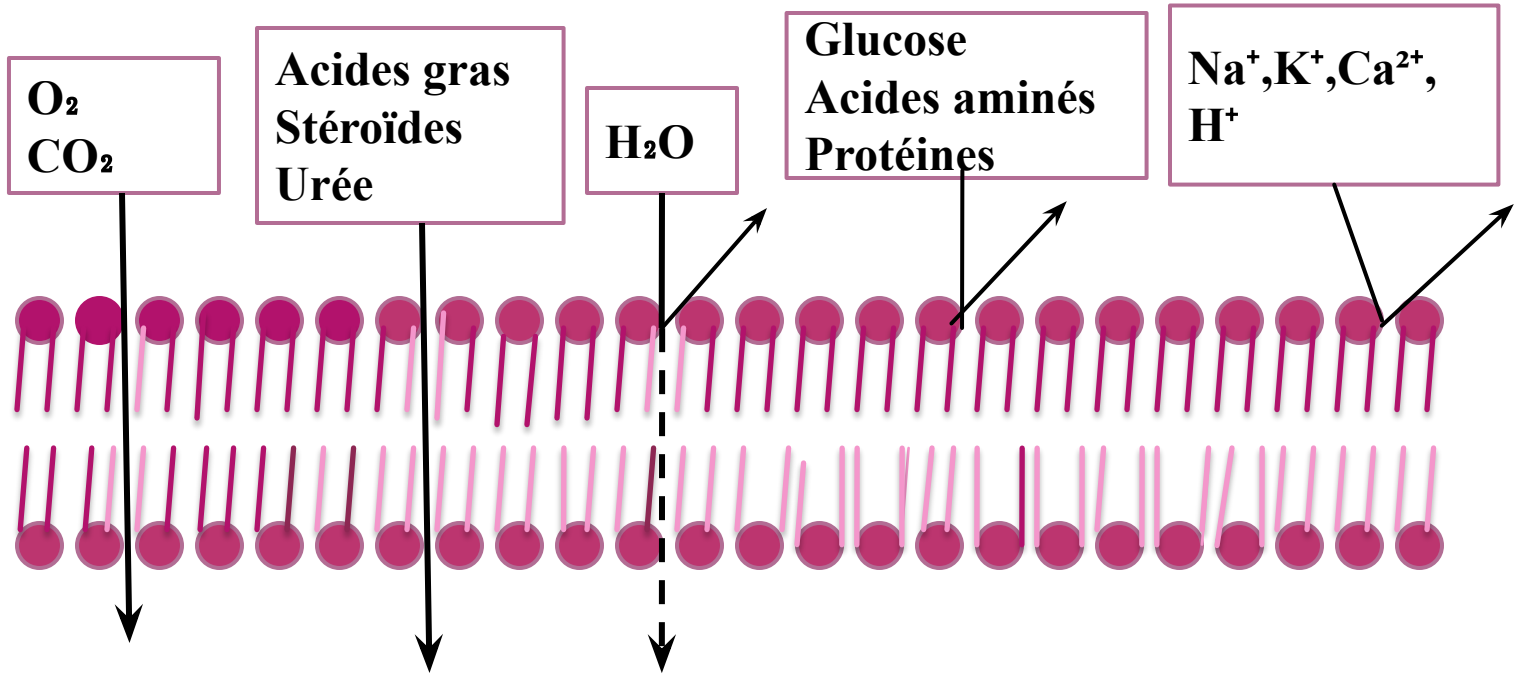
I-Introduction

- Ces échanges se font grâce au **transport membranaire** qui est le passage d'une substance à travers la membrane plasmique.

- Cette dernière forme une **barrière à perméabilité sélective.**

I-Introduction

- La bicouche lipidique représente une barrière à la diffusion des ions et des molécules polaires (**hydrophiles**) dont la masse moléculaire est supérieure à 150Da



Transports membranaires

I-Introduction

Il existe **deux types de mécanismes** de mouvement de substances à travers la membrane plasmique :

-mécanismes passifs : sans dépense d'énergie métabolique;

-mécanismes actifs : avec dépense d'énergie métabolique.

Transports membranaires

II-Mécanismes passifs

Les deux principaux types de mécanismes de transport passif de la cellule sont :

-la diffusion : est un processus de transport passif qui joue un rôle majeur dans toutes les cellules de l'organisme ;

-la filtration ne se produit généralement qu'à travers les parois des capillaires.

Transports membranaires

II-Mécanismes passifs

La diffusion est la tendance qu'ont les molécules et les ions à passer des endroits où leur **concentration est forte** vers les endroits où leur **concentration est plus faible** ; on dit qu'elles diffusent suivant leur **gradient de concentration.**

Quelle est le mécanisme de ce déplacement ?

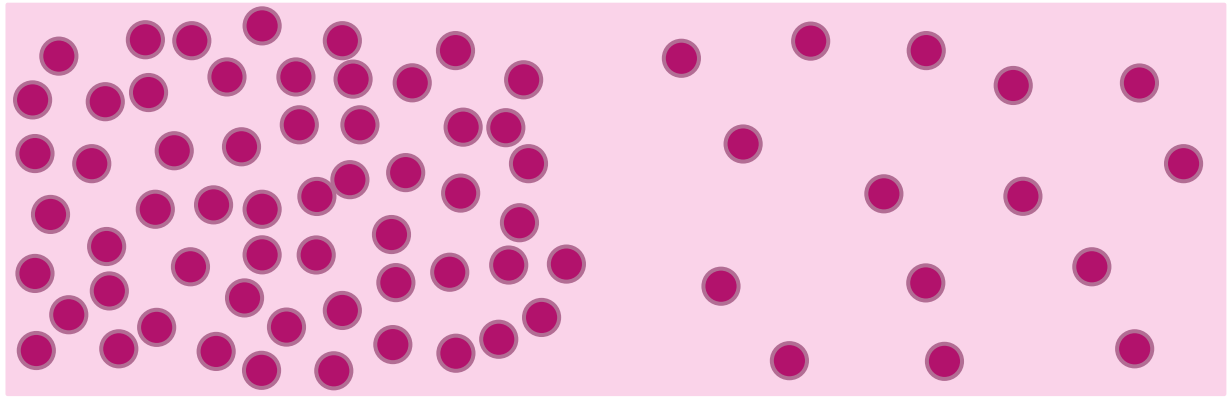
La diffusion utilise uniquement **l'énergie du mouvement moléculaire.**

Plus la différence de concentration entre deux endroits est élevée, plus le mouvement net de diffusion des particules est important.

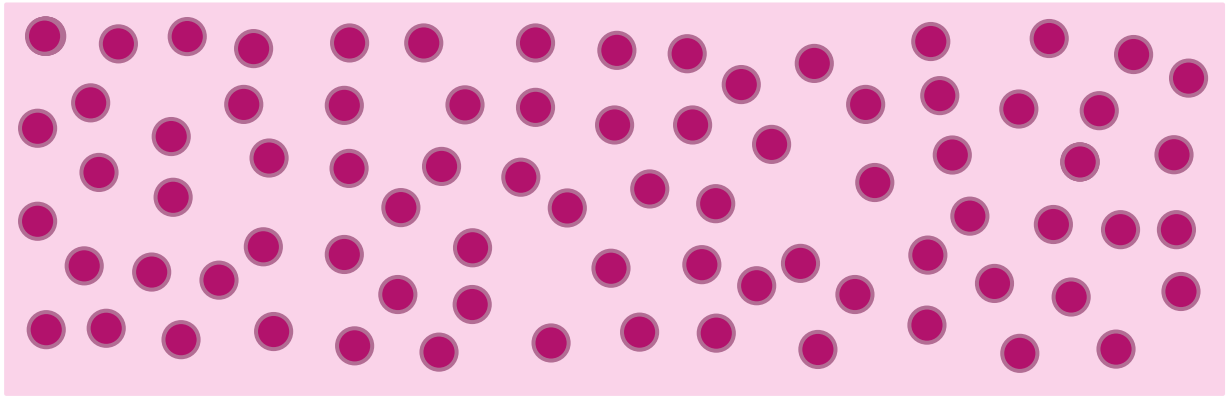
Diffusion simple

A- Les molécules initialement concentrées dans une région de la solution vont, du fait de leur déplacement aléatoire, subir une diffusion nette de la région de forte concentration vers la région de faible concentration.

B-Avec le temps, les molécules seront uniformément distribuées dans toute la solution.



A



B

Transports membranaires

II-Mécanismes passifs

Comme le milieu de la **membrane plasmique** est **hydrophobe**, celle-ci constitue une barrière à la diffusion simple.

Transports membranaires

II-Mécanismes passifs

Cependant, la diffusion d'une molécule à travers la membrane est possible si cette dernière répond à l'une des conditions suivantes :

-elle est liposoluble ;

-elle est assez petite pour passer dans les canaux de la membrane;

-elle est assistée par une molécule porteuse.

Transports membranaires

II-Mécanismes passifs

A-Diffusion simple

Les substances **non polaires** et **liposolubles** diffusent directement à travers la bicouche lipidique, elles comprennent l'O_2, le CO_2, **les vitamines liposolubles** et les hormones **stéroïdiennes**.

Transports membranaires

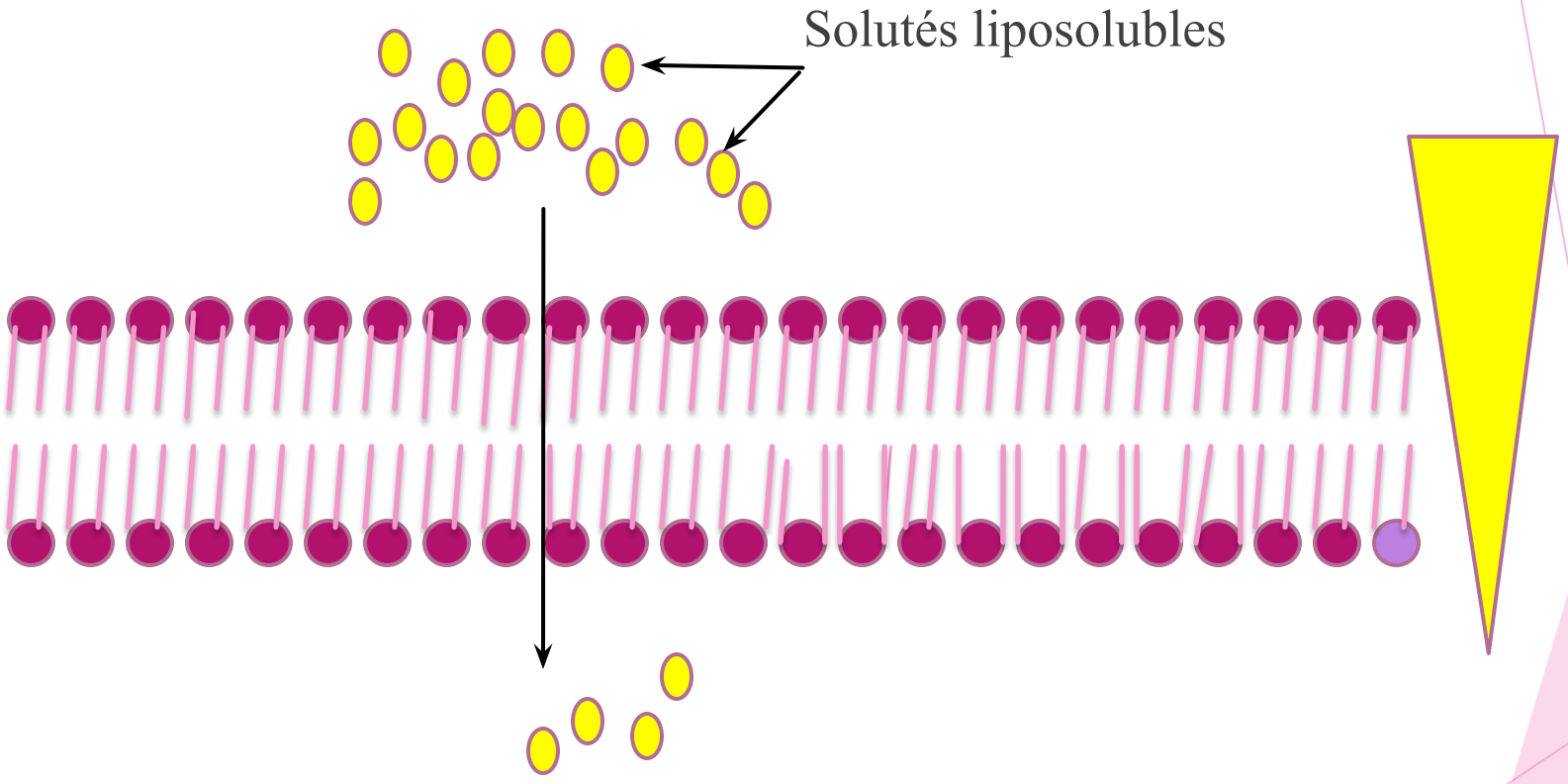
II-Mécanismes passifs

A-Diffusion simple

- Si la substance est **hydrophile** (**polaire**), elle doit être suffisamment petite (éthanol, urée,…).
- La vitesse de diffusion dépend du gradient de concentration, de l'hydrophobicité et de la taille de la molécule.

Diffusion simple de solutés liposolubles: stéroïdes, urée, O_2, CO_2 ,…

Liquide interstitiel



Cytoplasme

Transports membranaires

II-Mécanismes passifs

B-Diffusion facilitée

Comme la diffusion simple, la différence de concentration est le moteur du transport.

Transports membranaires

II-Mécanismes passifs

B-Diffusion facilitée

Ce transport concerne les molécules de **grosse taille**, **non liposolubles** (sucres, acides aminés et ions) qui parviennent à traverser la membrane:

- soit en se combinant à des **transporteurs protéiques** présents dans la membrane plasmique qui les relâchent ensuite dans le cytoplasme;
- soit qu'elles empruntent des **canaux protéiques.**

Transports membranaires

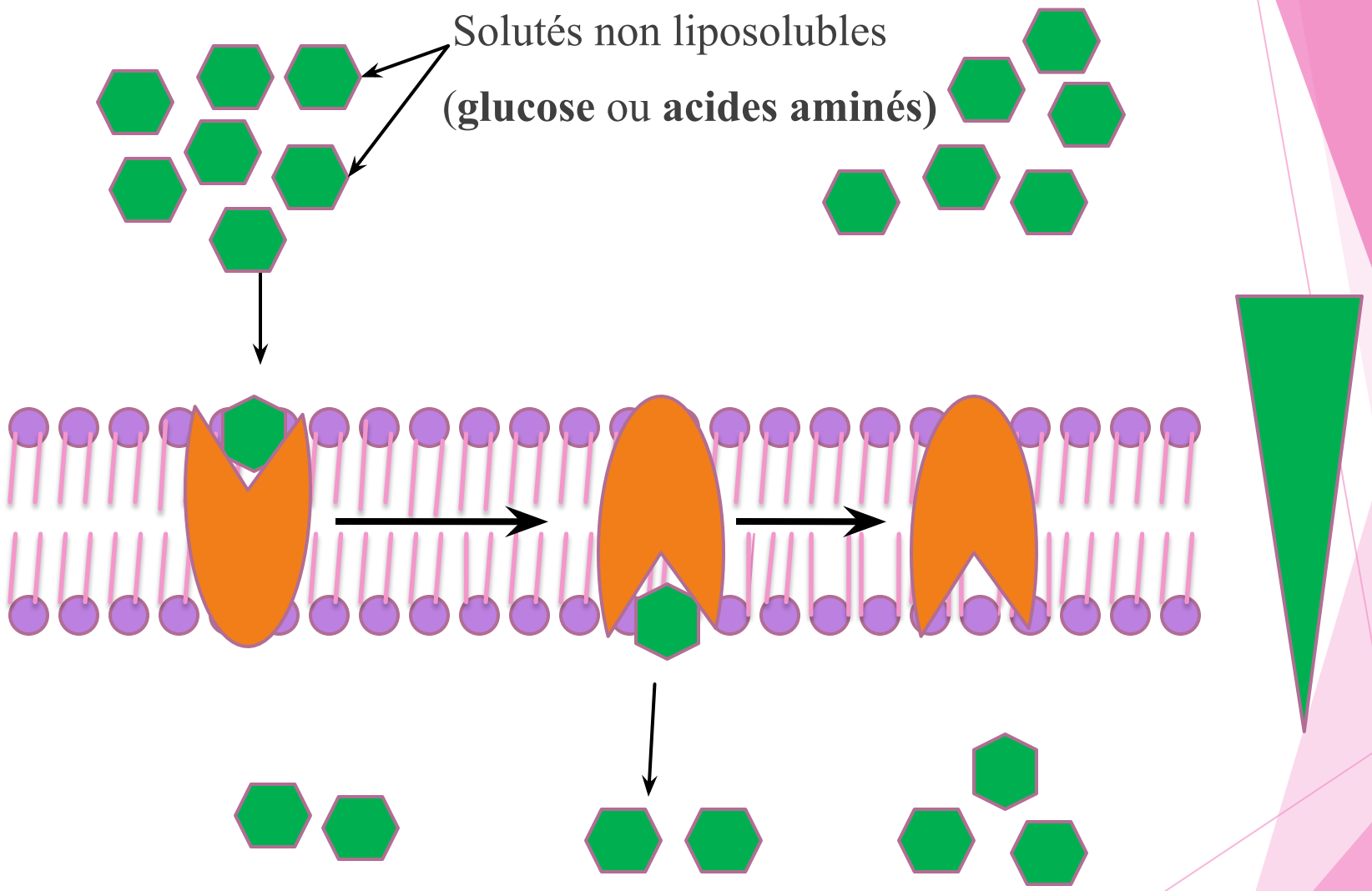
II-Mécanismes passifs

B-Diffusion facilitée

1-Les transporteurs protéiques ou perméases

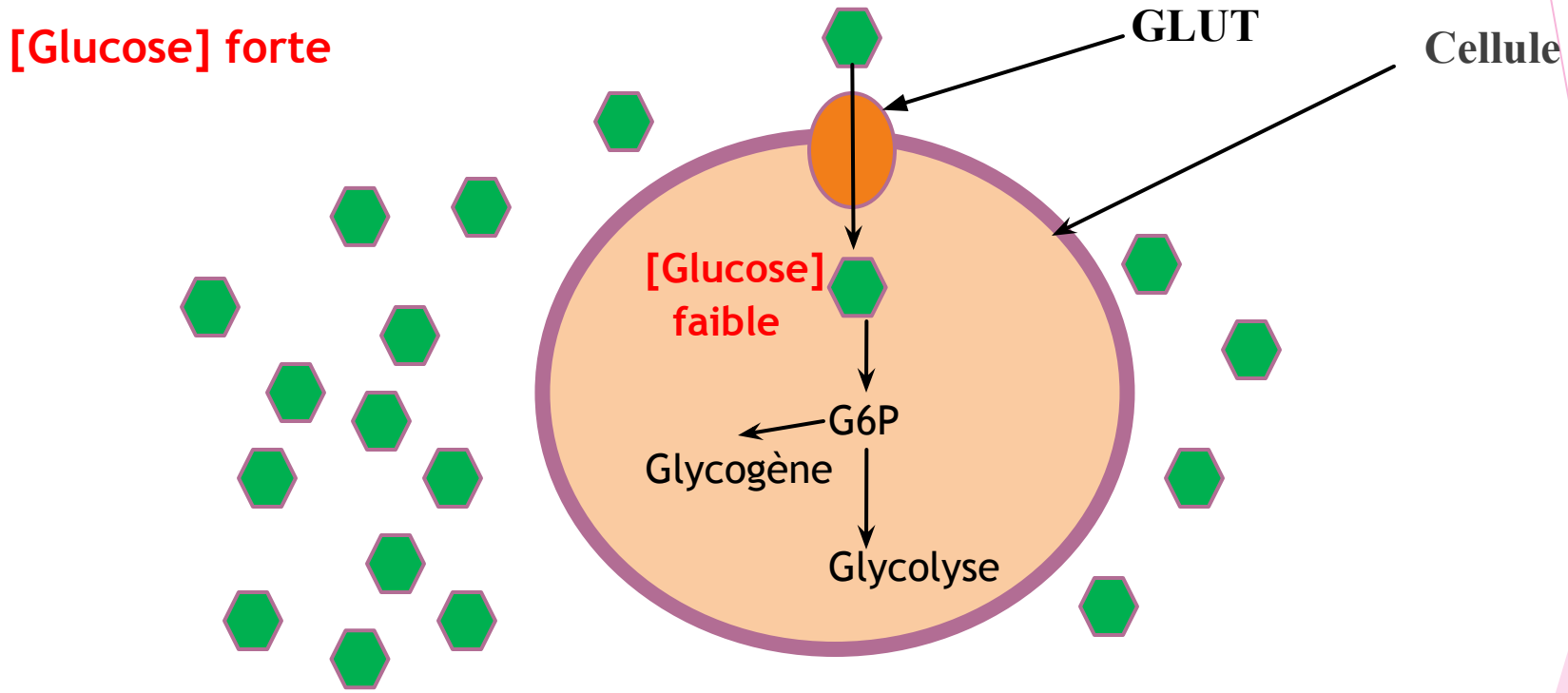
- Sont des protéines transmembranaires spécifiques de molécules polaires ou trop volumineuses.
- Le transporteur subit des changements de conformation qui lui permettent d'envelopper, puis de relâcher la substance à transporter en l'isolant de l'effet des régions non polaires de la membrane.
- C'est un transport saturable.

Diffusion facilitée par transporteurs transmembranaires



Diffusion du glucose dans les cellules: transporteurs de glucose(GLUT)

- Liquide extracellulaire: forte concentration du glucose



Dans de nombreuses cellule de l'organisme(à part les cellules épithéliales) le transport de glucose se fait par diffusion facilitée grâce aux transporteurs GLUT.

Transports membranaires

II-Mécanismes passifs

B-Diffusion facilitée

2- Les canaux protéiques : transportent les ions et l'eau.

- Les canaux ioniques présentent une **sélectivité** pour le type d'ion qui doit les traverser.
- La sélectivité d'un canal est déterminée par:

  -le diamètre de son pore central;

  -la charge électrique des acides aminés qui tapissent le canal.

Transports membranaires

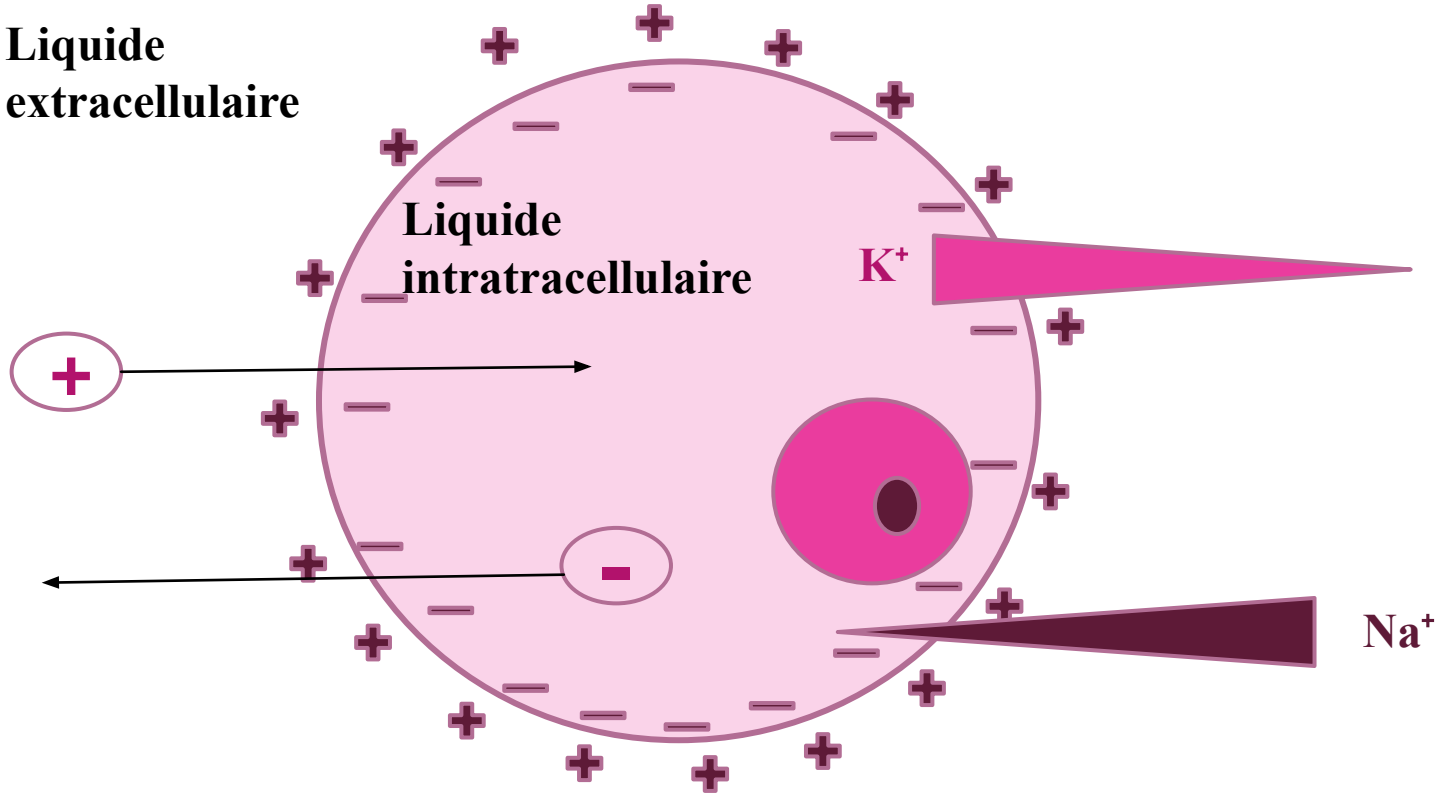
II-Mécanismes passifs

B-Diffusion facilitée

2- Les canaux protéiques :

- La direction et l'amplitude des flux ioniques à travers la membrane dépendent à la fois de la différence de concentration et de la différence électrique.
- Ces deux forces sont appelées collectivement gradient électrochimique à travers une membrane.

Canaux ioniques



La séparation des charges électriques de part et d'autre d'une membrane plasmique(le potentiel de membrane) procure la force électrique qui attire les ions positifs(+) dans une cellule et refoule les ions négatifs(-).

Transports membranaires

II-Mécanismes passifs

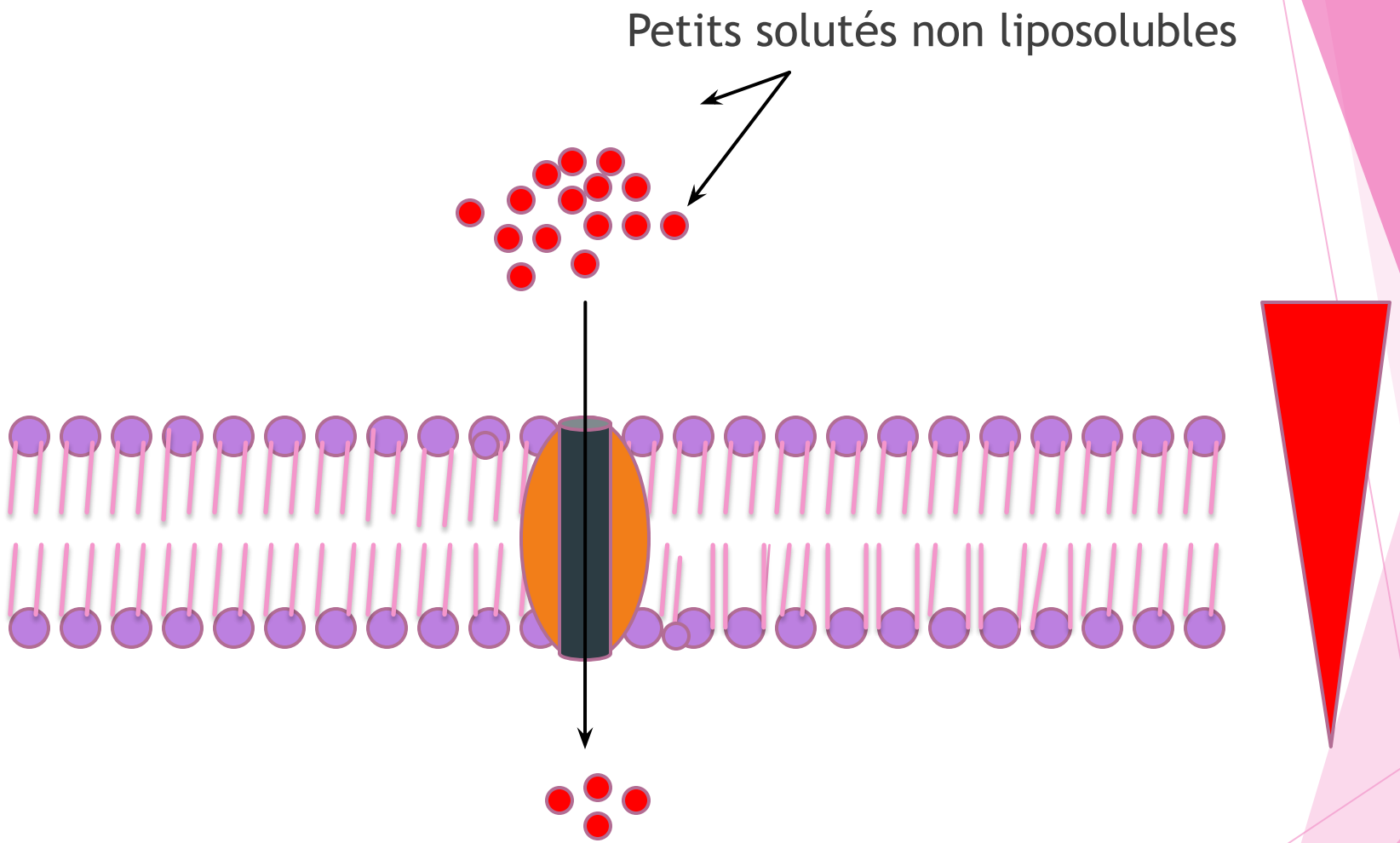
B-Diffusion facilitée

2- Les canaux protéiques :

Les canaux peuvent être classés selon la probabilité de leur ouverture ou de leur fermeture.

- **Les canaux ouverts** la plupart du temps permettent aux ions ou à l'eau de circuler sans régulation. Ils peuvent se fermer occasionnellement. Ces canaux sont parfois appelés canaux de fuite ou pores comme pour les pores aqueux.
- **Les canaux réglés(**ou à ouverture contrôlée) sont la plupart du temps fermés, permettent une régulation du mouvement des ions qui les traversent. Ils répondent à divers signaux chimiques, électriques ou mécaniques.

2- Diffusion facilitée par canaux protéiques: transport des ions



Transports membranaires

II-Mécanismes passifs

B-Diffusion facilitée

- Des atteintes dans les canaux ioniques provoquent diverses canalopathies, des maladies qui affectent **principalement** les tissus musculaires et le cerveau et provoquent des paralysies ou des convulsions occasionnelles..

Transports membranaires

II-Mécanismes passifs

B-Diffusion facilitée

- La **mucoviscidose** est une maladie due à un défaut dans un canal protéique qui transporte les **ions chlorures**, appelé régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose ou **CFTR**.
- Il est localisé dans l'épithélium de nombreux organes(voies aériennes, glandes sudoripares, pancréas,…).Cette maladie provoque l'épaississement du mucus des conduits de ces organes, conséquences:

  - troubles respiratoires: infections respiratoires répétées;

  - troubles digestifs: diarrhée, douleurs abdominales,… (blocage de la sécrétion des enzymes pancréatiques dans l'intestin;

  -troubles de la croissance staturo-pondérale.

Transports membranaires

II-Mécanismes passifs

C-Osmose

- La diffusion d'un solvant, comme l'eau, à travers une membrane à **perméabilité sélective,** en réponse à une différence de concentration**,** est appelée osmose (osmos : pousser).

- L'eau est capable de se déplacer librement dans ou hors de la quasi-totalité des cellules de l'organisme.
- Même si elle est fortement polaire, la molécule d'eau traverse la bicouche lipidique.

- Elle se déplace aussi librement et dans les deux sens, à travers des canaux spécifiques de l'eau appelés **aquaporines (AQP)** présentes, dans toutes les cellules mais particulièrement abondantes dans certaines cellules (cellules des **tubules rénaux**).

Transports membranaires

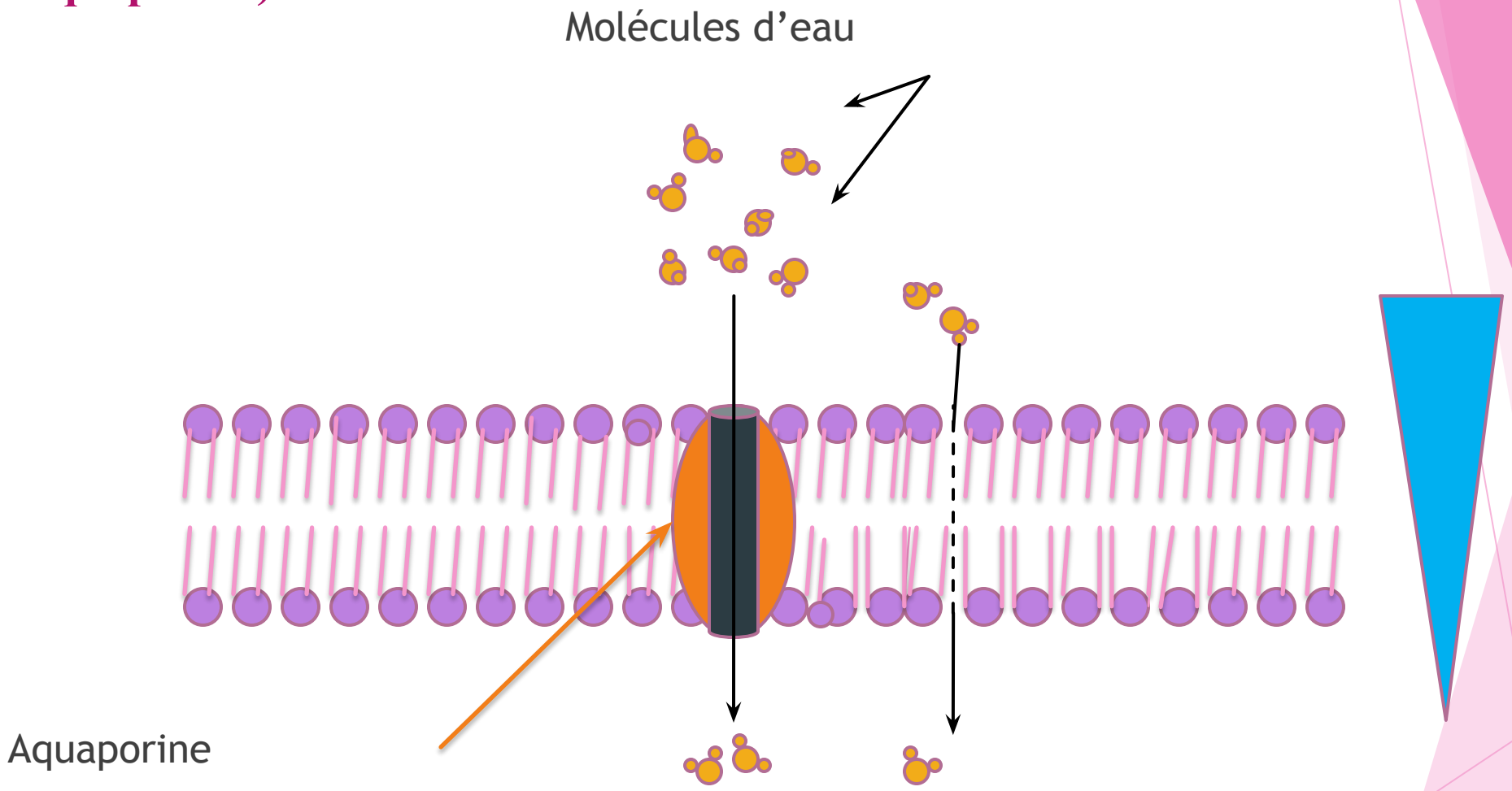
II-Mécanismes passifs

C-Osmose

- **Les aquaporines** sont une classe de protéines membranaires qui forment des « pores » perméables aux molécules d'eau dans les membranes biologiques, tout en empêchant les ions de pénétrer dans la cellule.

- Douze(12) aquaporines ont été découvertes chez l'homme. Elles sont essentielles à l'activité de certains organes tels que le rein (4sortes d'AQP).

Osmose: diffusion de l'eau à travers la bicouche lipidique ou à travers d'un canal protéique(l'aquaporine)



Transports membranaires

II-Mécanismes passifs

C-Osmose

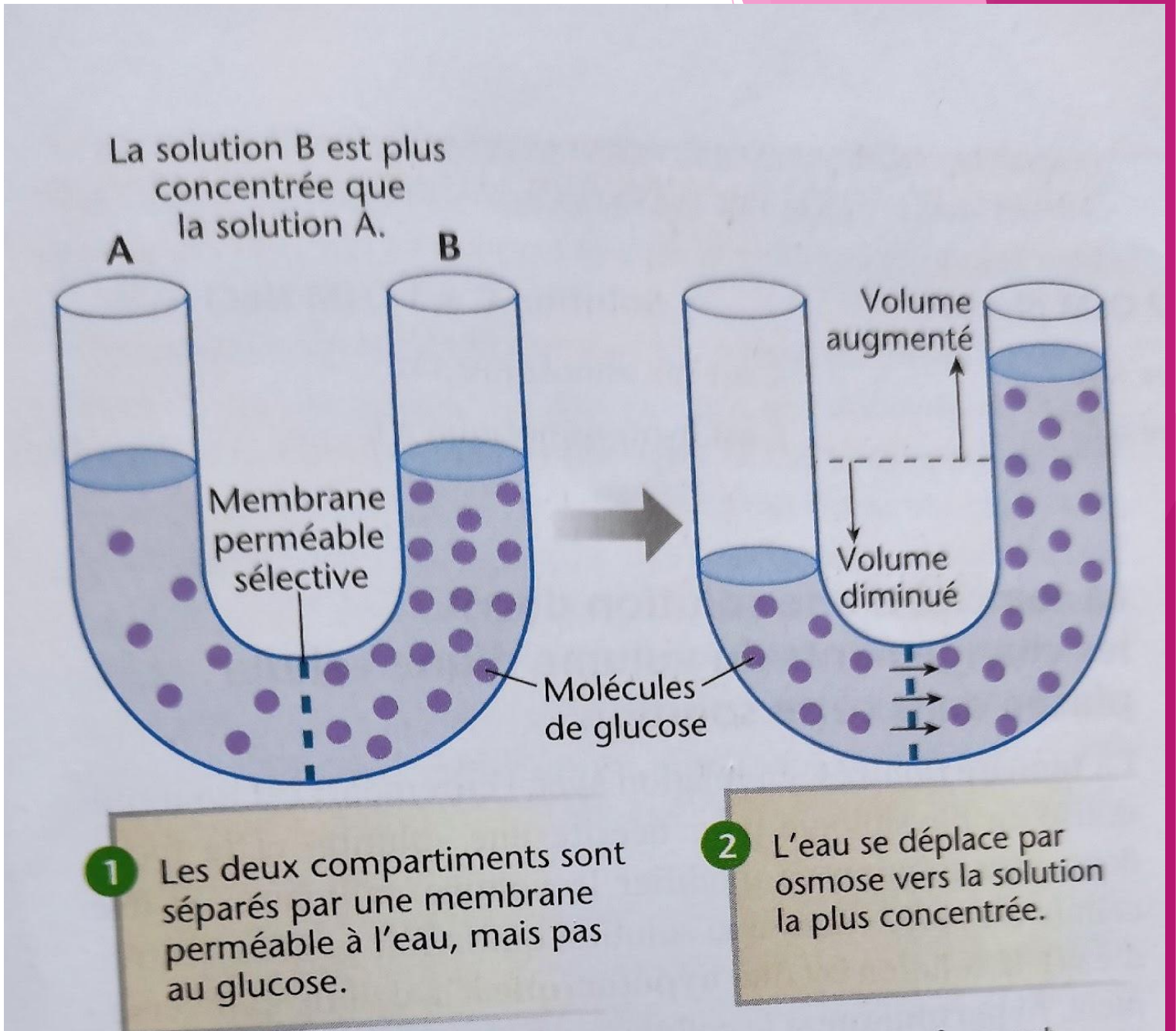
- L’eau se déplace librement entre les cellules et le liquide extracellulaire et va se distribuer jusqu’à atteindre un état d’ équilibre osmotique pour lequel les concentrations d’eau sont égales dans l’intégralité de l’organisme.

- Au cours de l’osmose, l’eau se déplace pour diluer la solution la plus concentrée. Lorsque les concentrations sont égales, le mouvement s’arrête.

II-Mécanismes passifs

C-Osmose

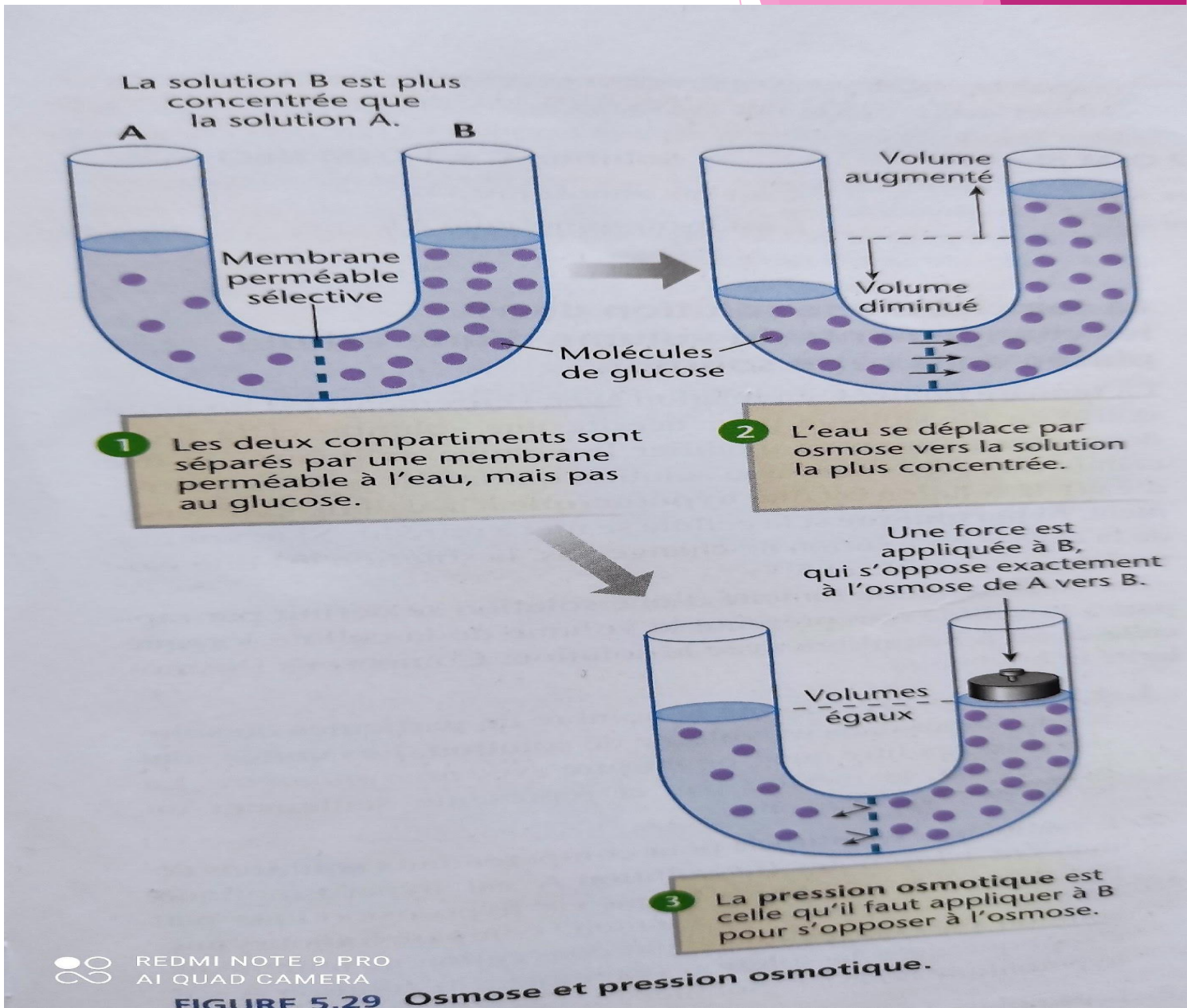
- Par exemple, deux compartiments de même volume sont séparés par une membrane perméable sélective laissant passer l'eau mais pas le glucose(voir figure).



II-Mécanismes passifs

C-Osmose

- Afin de mesurer quantitativement l'osmose, un piston est placé dans le compartiment le plus concentré(B)(voir figure, étape 3) et la pression exacte qui doit être exercée sur ce piston afin d'empêcher le déplacement osmotique de l'eau vers le compartiment B représente la **pression osmotique** de la solution B. Les unités de mesure de la pression osmotique sont les atmosphères(atm) ou les millimètres de mercure(mmHg).



REDMI NOTE 9 PRO
AI QUAD CAMERA

FIGURE 5.29 Osmose et pression osmotique.

II-Mécanismes passifs

C-Osmose

Osmolarité et pouvoir osmotique des solutions

- Une autre manière de prédire quantitativement le mouvement osmotique.

de l'eau est de connaître les concentrations des solutions étudiées.

- On utilise l'Osmole(ou Osm) pour quantifier le pouvoir osmotique (osmolarité des solutions).
- L'osmolarité est le nombre de particules en solution
- Une solution non-électrolytique d'1M (Mole/L)ayant un pouvoir osmotique d'une Osmole.
- Dans le cas de solution électrolytique, la dissolution du soluté en plusieurs éléments donne à la solution un pouvoir osmotique plus fort, exemple : si l'on dissout dans un litre une mole de NaCl, on aura une mole de chaque ion(Na^+ et Cl^-) dans la solution, donc un pouvoir de 2 Osm/L.

II-Mécanismes passifs

C-Osmose

Comparaison des osmolarités de deux solutions

- L'osmolarité normale du corps humain est comprise entre 280 et 296 milliosmoles par litre(mOsM).Pour simplifier le chiffre est arrondi à 300mOsM.
- On peut comparer l'osmolarité de solutions différentes tant que les concentrations sont exprimées dans la même unité.
- Si deux solutions contiennent le même nombre de particules de solutés par unité de volume, elles sont dites **iso-osmotiques**(isoosmotiques).
- Si la solution A possède une plus grande osmolarité(plus de particules par unité de volume que la solution B, elle est **hyperosmotique** à la solution B, elle-même **hypo-osmotique** (hypoosmotique) à la solution A.

II-Mécanismes passifs

C-Osmose

Tonicité d'une solution

- La tonicité(tonikos, en relation avec l'étirement) est un terme utilisé en physiologie

pour décrire une solution et la façon dont cette solution va modifier le volume cellulaire.

- Si une cellule est placée dans une solution qui la fait gonfler(entrée d'eau), la solution est dite **hypotonique** à la cellule et inversement, **hypertonique** si la cellule se met à rétrécir. Si le volume de la cellule en solution ne change pas, la solution est dite **isotonique**.

Transports membranaires

II-Mécanismes passifs

Au total :

L’oxygène, l’eau, le glucose et certains ions sont essentiels à l’homéostasie de la cellule. Par conséquent, leur transport passif (simple ou facilitée) représente une énorme économie d’énergie cellulaire.

Transports membranaires

III-Mécanismes actifs

- Dans tous les cas où la cellule consomme de l'énergie des liaisons de l'ATP pour faire passer des substances à travers la membrane, on parle de **mécanisme actif**.
- Une substance traverse la membrane plasmique par un mécanisme actif si:

  - son déplacement doit se faire **contre** son gradient de concentration (petite molécule);

  - c'est une **grosse molécule.**

- Les deux principaux mécanismes actifs de transport membranaire sont le **transport actif** et le **transport vésiculaire.**

Transports membranaires

III-Mécanismes actifs

A-Transport actif :

Le **transport actif** implique le transfert d'une molécule **contre** son gradient de concentration (du milieu où sa concentration est **faible** vers le milieu où sa concentration est plus **forte**).

Transports membranaires

III-Mécanismes actifs :

A-Transport actif :

Les deux principaux types de transports actifs, selon leur source d'énergie, sont :

-transport actif primaire : l'énergie provient directement de l'hydrolyse de l'ATP ;

-transport actif secondaire : est alimenté indirectement ; il reçoit son énergie des gradients ioniques créés par les pompes du transport actif primaire.

Transports membranaires

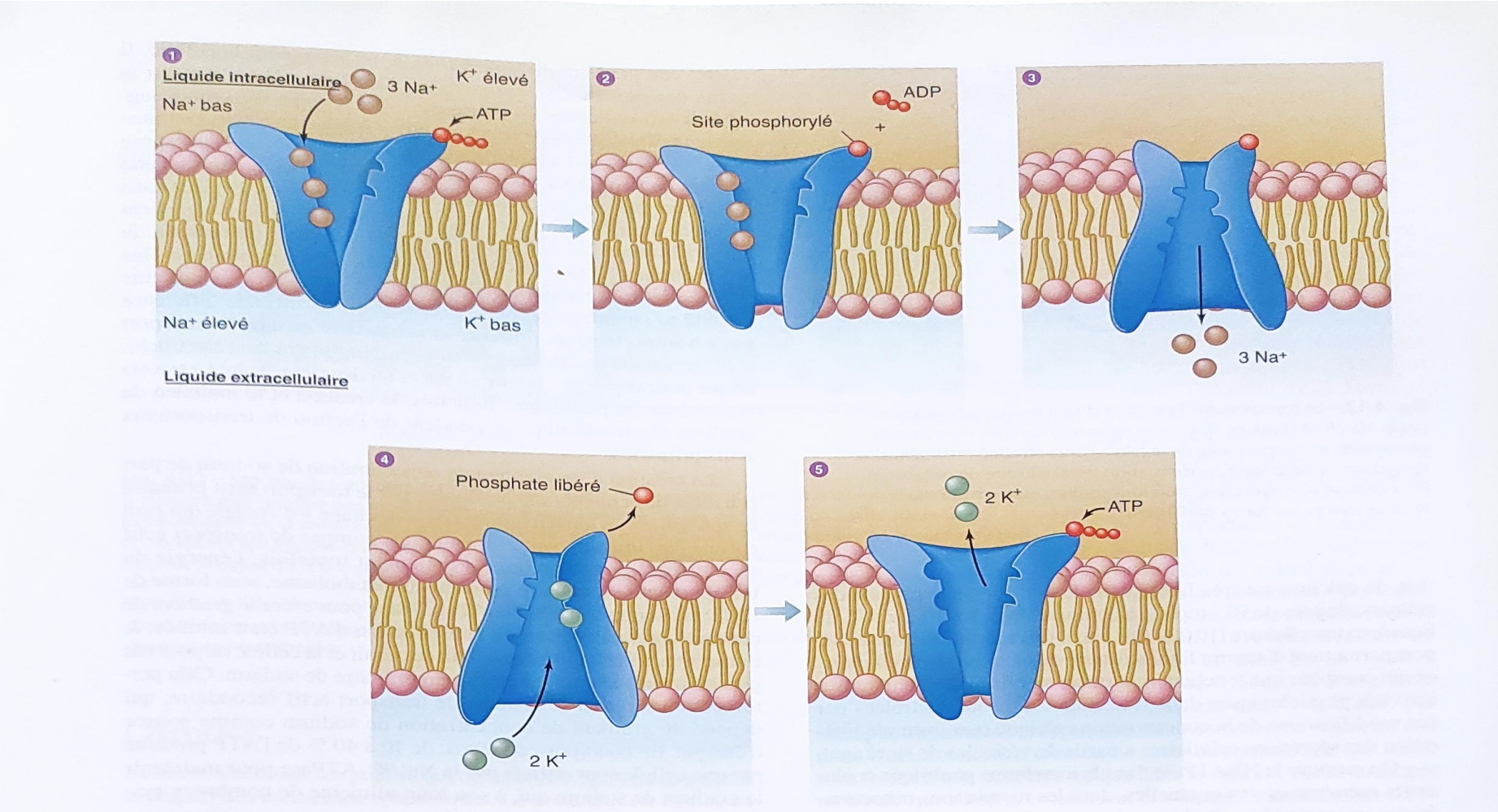
III-Mécanismes actifs

A-Transport actif

1-Transport actif primaire

- **L**'hydrolyse de l'ATP donne lieu à la phosphorylation du transporteur protéique qui modifie la conformation de la protéine, si bien que le soluté qui lui est lié se trouve « pompé » à travers la membrane.
- Exemples : les pompes Na^+, K^+-ATPase, Ca^{2+}ATPase,la pompe à protons,… .

Transport actif primaire: pompe Na^+/K^+ATPase



Modèle expliquant comment fonctionne la pompe Na^+/K^+ATPase pour transporter les ions au travers de la membrane plasmique.

Transports membranaires

III-Mécanismes actifs

A-Transport actif :

2-Transport actif secondaire

- Le déplacement contre le gradient de concentration de la molécule est réalisé par la dissipation d'un autre gradient, lui-même construit par un transport actif primaire.
- **Exemples** : le cotransport ou symport **Na^+-glucose; Na^+-acide aminé et l'antiport Na^+/H^+.**
- **(voir chapitre IV Transport épithélial: transport actif secondaire du glucose dans une cellule épithéliale de transport).**

Transport actif secondaire

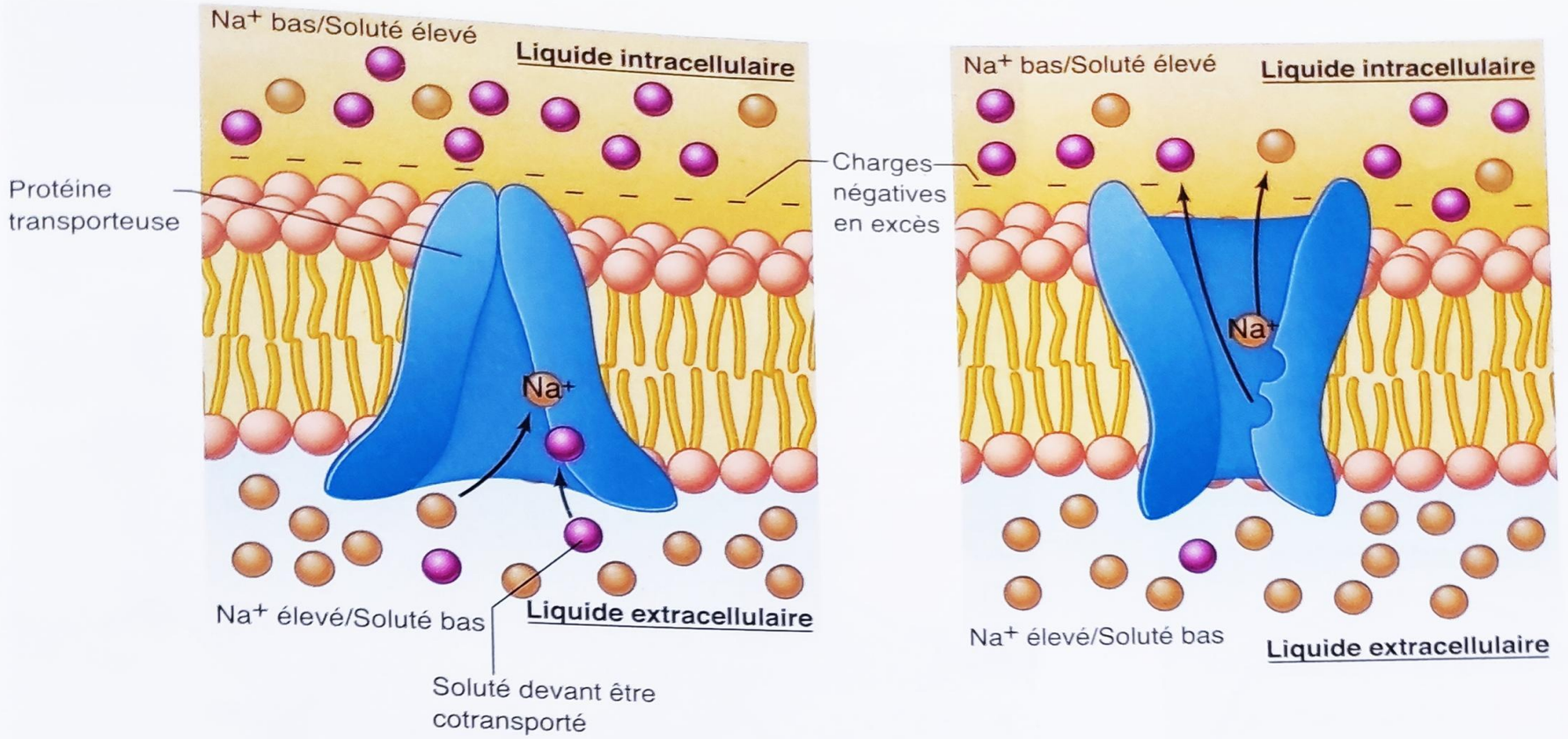


Fig. 4-13 – Modèle de transport actif secondaire. Dans cet exemple, la fixation d'un ion sodium sur le transporteur modifie par modulation allostérique l'affinité du site de fixation du soluté sur la face extracellulaire de la membrane. La fixation du Na^+ et du soluté induit un changement de la conformation du récepteur qui expose les sites de fixation au liquide intracellulaire. Le sodium diffuse le long de son gradient électrochimique dans la cellule, ce qui fait revenir le site de fixation du soluté dans un état de faible affinité.

Transports membranaires

III-Mécanismes actifs

B-Transport vésiculaire

- Dans le transport vésiculaire, des liquides contenant de grosses particules et des macromolécules traversent la membrane cellulaire enfermés dans un sac membraneux appelé vésicule.
- Ce mécanisme de transport activé par l'ATP comprend l'**exocytose et** l'**endocytose**

Transports membranaires

III-Mécanismes actifs

B-Transport vésiculaire

a- Exocytose (vers l'extérieur de la cellule):

- Consiste à faire passer certaines substances de l'intérieur de la cellule à l'espace extracellulaire.
- Très souvent déclenchée par un **signal** provenant de la surface de la cellule, tel que la **liaison** d'une **hormone** à un **récepteur membranaire.** .

Transports membranaires

III-Mécanismes actifs

B-Transport vésiculaire

a-Exocytose

L'exocytose permet:

-la sécrétion d'hormones;

-la libération de neurotransmetteurs;

-la sécrétion de mucus;

Transports membranaires

III-Mécanismes actifs

B-Transport vésiculaire

a-Exocytose :

- La substance devant être libérée est d'abord enfermée dans un sac membraneux appelé vésicule.
- La vésicule migre en direction de la membrane plasmique, elle fusionne avec elle et déverse son contenu à l'extérieur de la cellule..

Transports membranaires

III-Mécanismes actifs

B-Transport vésiculaire

- b-**Endocytose** (vers l'intérieur de la cellule) fait entrer dans la cellule de petites portions de la membrane plasmique et des substances provenant du milieu extracellulaire.
- On distingue trois types d'endocytose

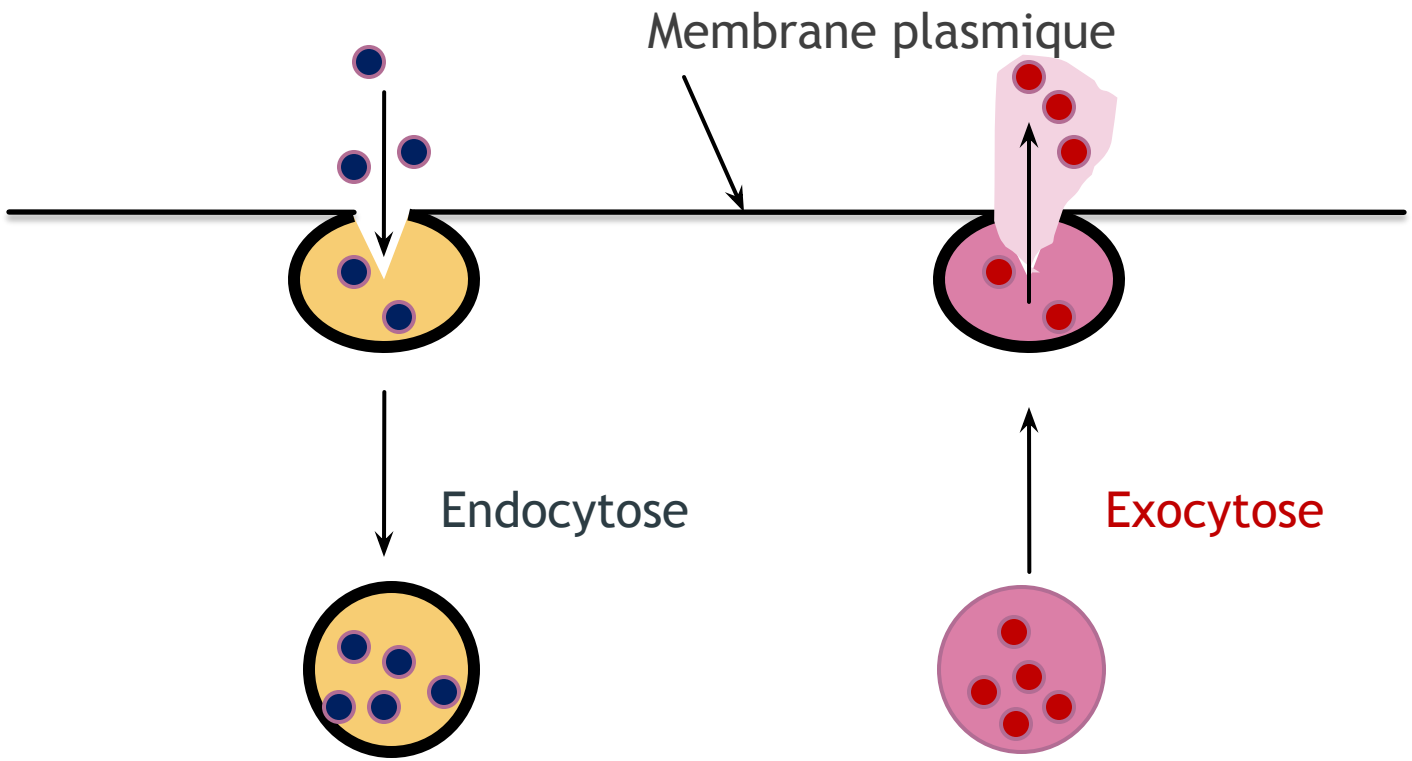
  -la phagocytose

  -la pinocytose

  -l'endocytose par récepteurs interposés (dépendant des récepteurs)

Exocytose et endocytose

Liquide extracellulaire



Liquide intracellulaire

Transports membranaires

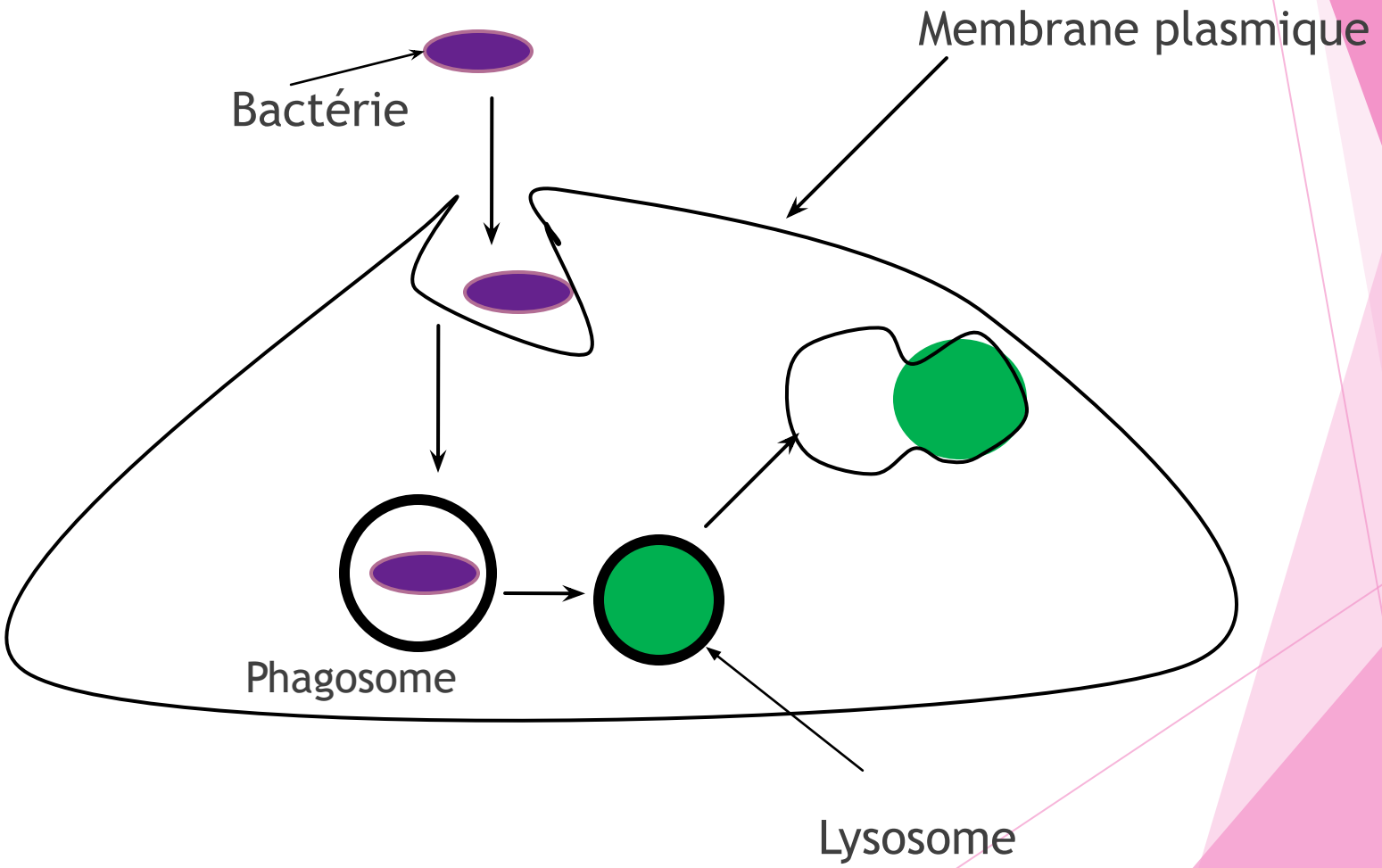
III-Mécanismes actifs :

B-Transport vésiculaire :

1-la phagocytose « action de manger d'une cellule » : un objet relativement gros ou solide, tel un amas de bactéries, de débris cellulaires est englobé par la cellule en émettant des pseudopodes. Exemple : macrophagocytes, globules blancs,… .

La phagocytose

Liquide extracellulaire



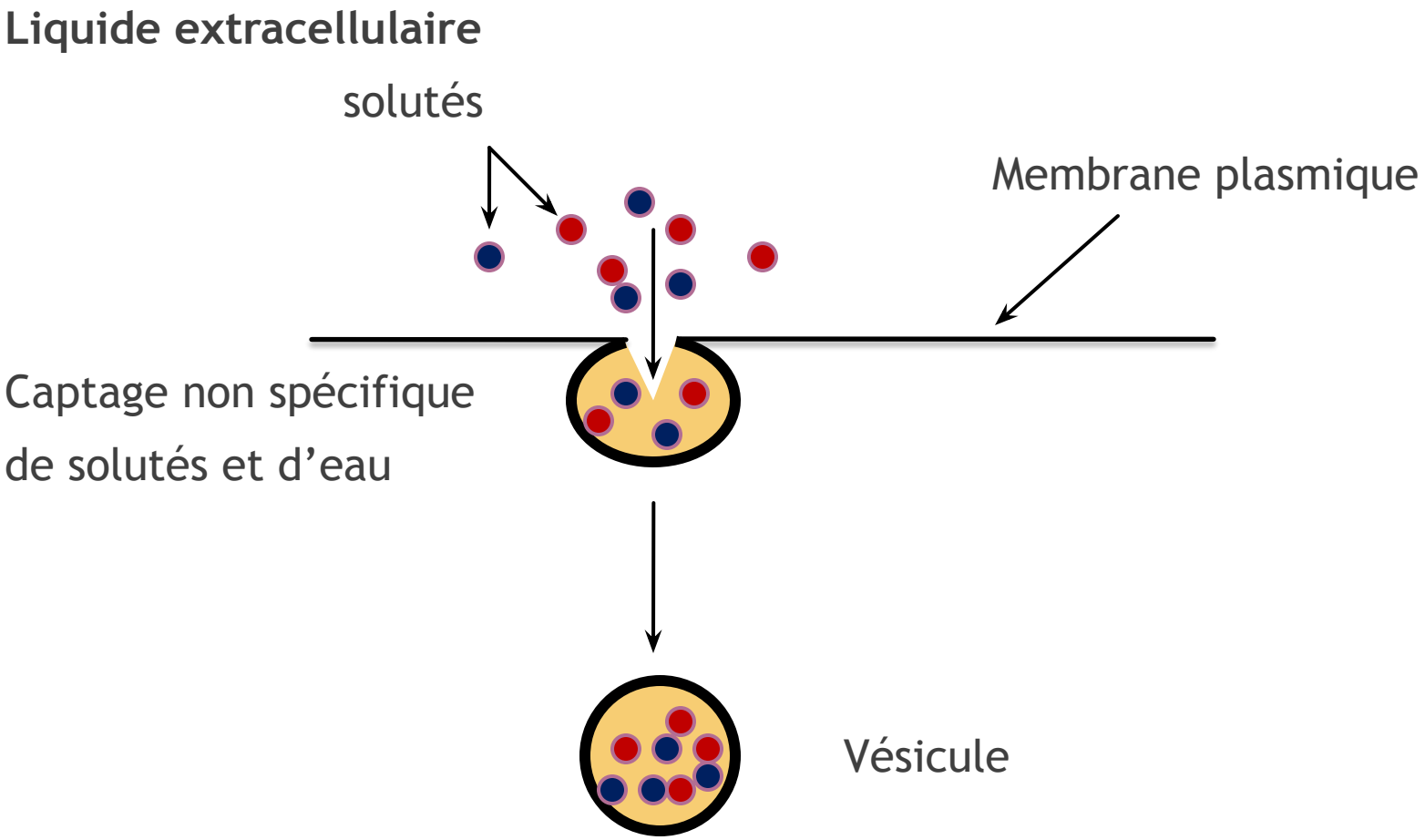
Transports membranaires

III-Mécanismes actifs

B-Transport vésiculaire

2 -la pinocytose « action de boire de la cellule » aussi appelée endocytose de liquides : un petit repli de la membrane plasmique englobe une gouttelette de liquide interstitiel contenant des molécules dissoutes. Exemple : **cellules intestinales**

La pinocytose



Transports membranaires

III-Mécanismes actifs

B-Transport vésiculaire

3-L'endocytose par récepteurs interposés (dépendant des récepteurs) :

- Principal mécanisme de l'endocytose **spécifique** de la plupart des macromolécules de l'organisme.
- Elle est très **sélective.**
- Des substances extracellulaires se lient à des récepteurs protéiques spécifiques dans les régions des **puits tapissés** de protéines (la clathrine).
- Ce qui permet à la cellule d'ingérer et de concentrer certaines substances (ligands) dans des vésicules tapissées.

Transports membranaires

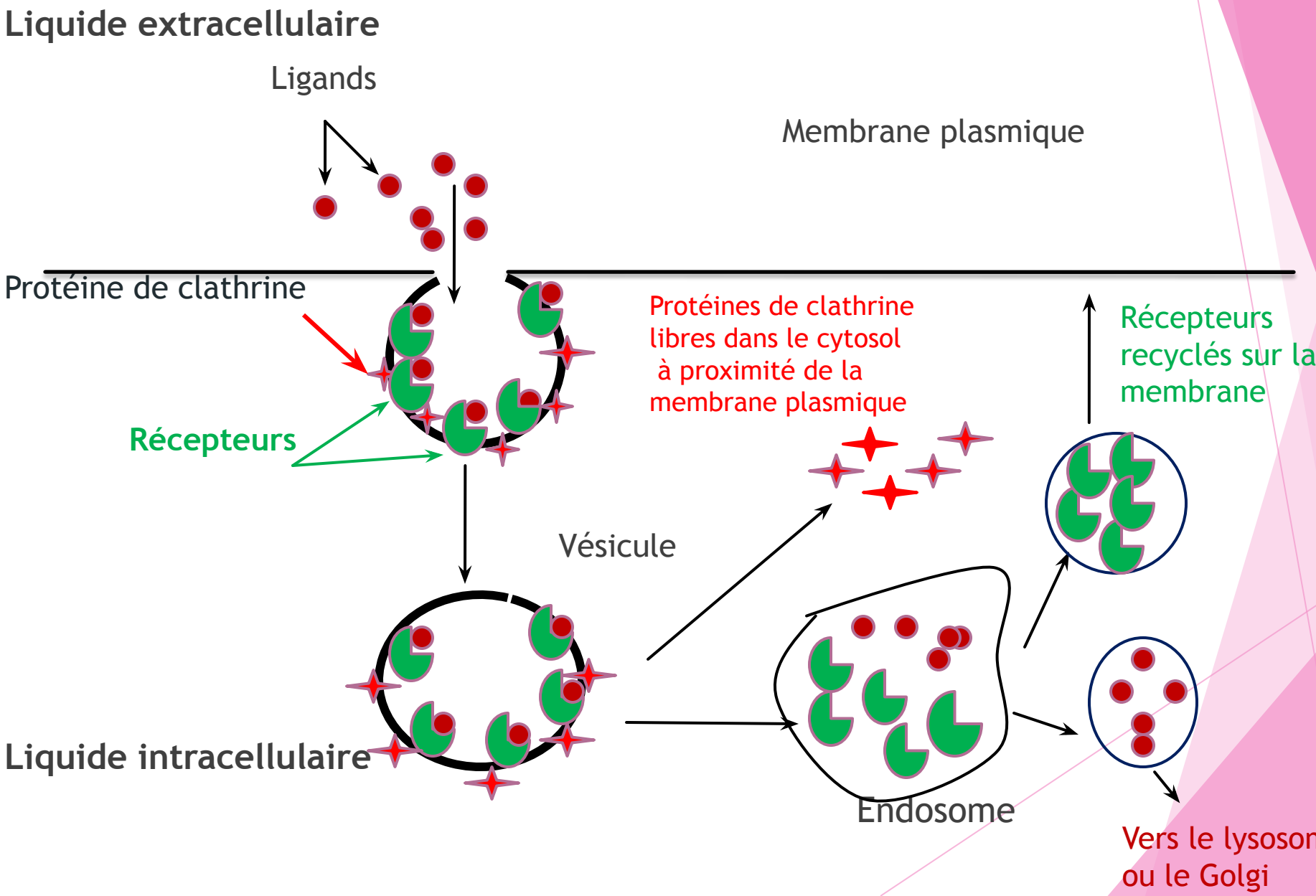
III-Mécanismes actifs

B-Transport vésiculaire

3-l'endocytose par récepteurs interposés (dépendant des récepteurs) :

- Ce mécanisme permet l'absorption de substances telles que des **enzymes**, des **hormones** , **des anticorps**, **des lipoprotéines de basse densité**(LDL),… .
- **L'hypercholéstérolémie familiale**, maladie héréditaire, est caractérisée par une atteinte des récepteurs aux LDL qui transportent le cholestérol.
- Ainsi le complexe LDL-Cholestérol reste dans le plasma et prédispose à l'**athérosclérose**(durcissement des artères).
- L'accumulation de cholestérol bloque le flux sanguin, augmentant ainsi le risque d'attaques cardiaques.

L’endocytose médiée par des récepteurs



Transports membranaires

III-Mécanismes actifs

B-Transport vésiculaire

4- La transcytose : combinaison de fonctions, une substance pénètre dans la cellule, la traverse et en ressort plus loin.
Exemple : **cellule endothéliale, entérocyte.**

Transports membranaires

IV-Transport épithélial ou transépithélial :

- Les tissus épithéliaux protègent l'intérieur de l'organisme et contrôlent ses échanges avec l'extérieur. Ils couvrent les surfaces exposées, comme la peau et la surface des grandes cavités internes.
- Les épithéliums de transport de l'intestin et des reins sont spécialisés dans le transport sélectif de molécules dans et hors de l'organisme.

Transports membranaires

IV-Transport épithélial ou transépithélial

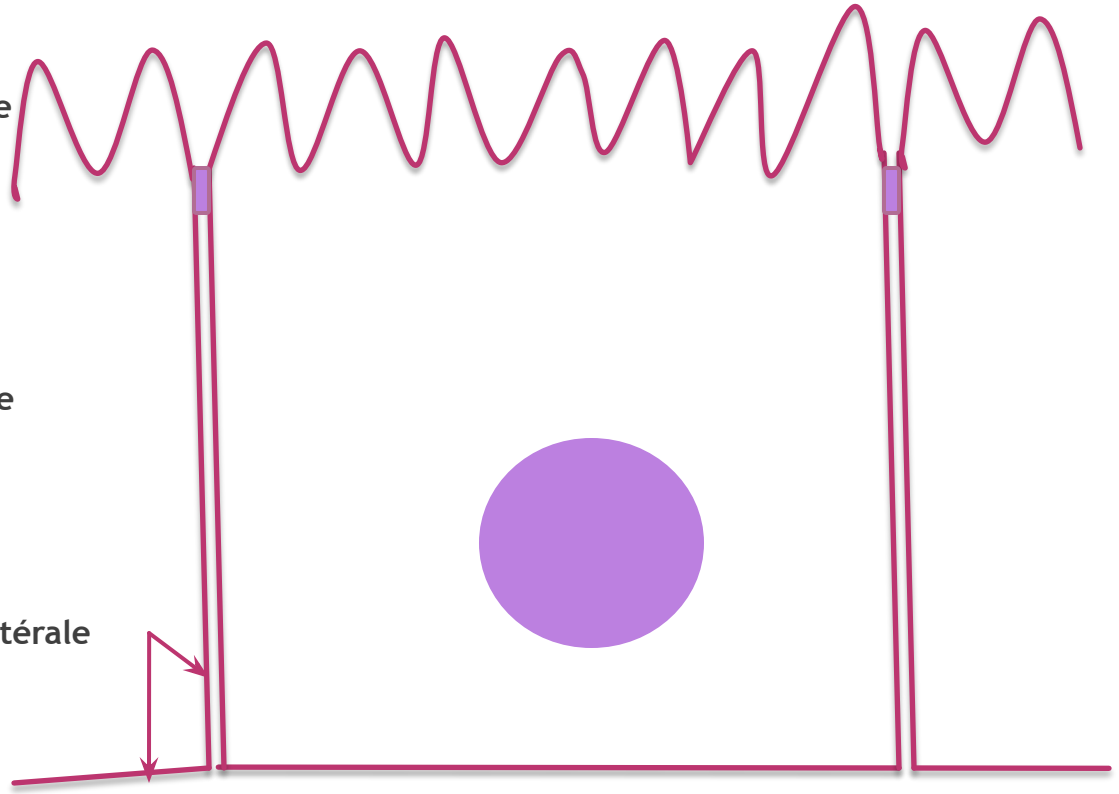
Les cellules épithéliales de transport sont polarisées :

-un côté fait généralement face à une cavité remplie de liquide, et la membrane plasmique de ce côté est appelée **membrane apicale**; **(**luminale, muqueuse) ;

-le côté opposé fait face à un réseau de vaisseaux sanguins, et la membrane plasmique de ce côté est appelée **membrane basolatérale** (séreuse).

Cellule épithéliale de transport

Lumière intestinale
ou tubulaire rénale



Membrane apicale

Cellule épithéliale

Membrane basolatérale

Liquide
extracellulaire

Transports membranaires

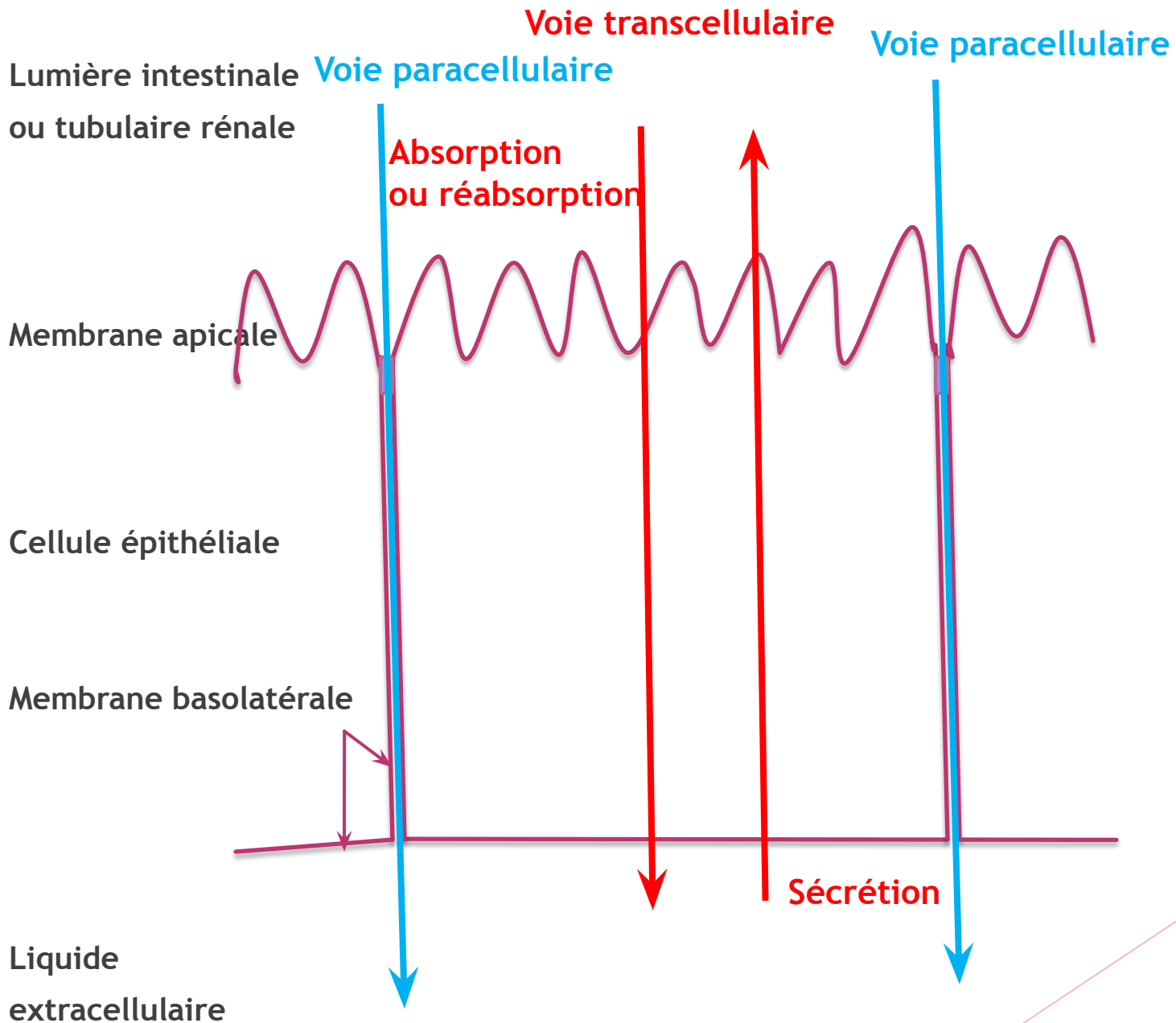
IV-Transport épithélial ou transépithélial

Une substance peut traverser une couche de cellules épithéliales par deux voies :

-la **voie paracellulaire**, qui facilite la diffusion entre les cellules épithéliales adjacentes ;

-la voie transcellulaire, qui facilite le mouvement à l'intérieur d'une cellule épithéliale à travers la membrane apicale ou basolatérale, avec alors diffusion à travers le cytosol et sortie en traversant la membrane opposée.

Cellule épithéliale: voies trancellulaire et paracellulaire



Transports membranaires

IV-Transport épithélial ou transépithélial :

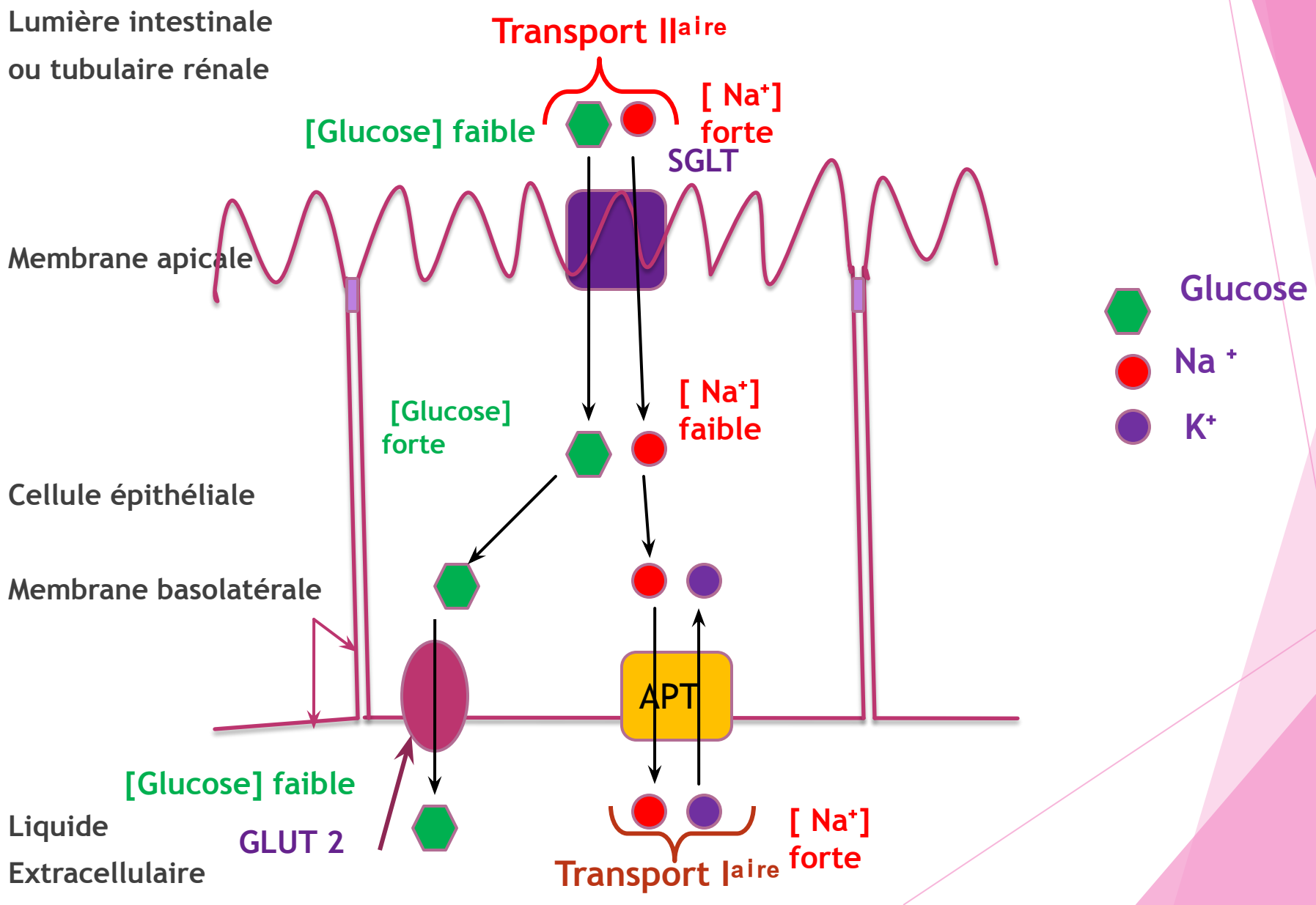
- **La diffusion par la voie paracellulaire** est limitée par les jonctions occlusives et adhérentes entre les cellules adjacentes, qui forment une barrière autour de l'extrémité apicale de ces cellules.
- L'eau et les petits ions peuvent diffuser à un certain degré à travers les jonctions occlusives mais cette diffusion est réduite.
- La perméabilité de la voie paracellulaire varie selon les types d'épithéliums, certains étant très perméables et d'autres très peu.

Transports membranaires

IV-Transport épithélial ou transépithélial

- **Au cours du transport transcellulaire,** le mouvement des molécules à travers les membranes plasmiques des cellules épithéliales utilisent tous les modes de transport déjà cités.
- Toutefois, les caractéristiques du transport et de la perméabilité des membranes apicale et basolatérale ne sont pas les mêmes.

Transport du glucose dans une cellule épithéliale de transport : transport actif secondaire (cotransport glucose-sodium(SGLT))



Transports membranaires

Transport du glucose dans une cellule épithéliale : transport actif secondaire (cotransport glucose-sodium(SGLT))

- Le transporteur introduit un **ion de sodium** dans la cellule en suivant son gradient de concentration ; il introduit simultanément une **molécule de glucose** (grosse et polaire) à **l'encontre de son gradient de concentration**.

- C'est la force du gradient de Na^+ qui permet d'entraîner ainsi la molécule de glucose.

Transports membranaires

Transport du glucose dans une cellule épithéliale : transport actif secondaire (cotransport glucose-sodium(SGLT))

- On considère donc que c'est un transport actif, bien que ce soit de l'énergie électrochimique qui soit responsable, et non de l'énergie pure (dissociation de l'ATP).
- Le Na^+ était sorti de la cellule grâce à la Na^+, K^+-ATPase.
- Le transport actif secondaire peut donc consommer de l'énergie fournie par un gradient de concentration.

Transports membranaires

Conclusion

Les échanges entre la cellule et le milieu extracellulaire sont limités par la membrane cellulaire. La capacité d'une substance à entrer dans une cellule va dépendre de ses propriétés et de celles de la membrane cellulaire. Les membranes cellulaires sont sélectives car leur composition en lipides et en protéines détermine quelles molécules peuvent entrer ou sortir de la cellule.

Faculté de Médecine d'Alger
Laboratoire de Physiologie

INTERACTION LIGAND-RECEPTEUR

Dr.KADIM.S

Interaction ligand-récepteur

1- Introduction

2- Ligands et récepteurs

   2- 1- Ligands

   2- 2- Récepteurs

3- Voies de transduction du signal et leur amplification

   3- 1- Voies initiées par les messagers liposolubles: récepteurs intracellulaires et activation directe de gènes

   3- 2- Voies initiées par les messagers hydrosolubles : récepteurs de la membrane plasmique et seconds messager

   3- 3- Récepteurs de la membrane plasmique et transcription génique

4- Mécanismes de régulation du complexe ligand-récepteur

5- Conséquences de l'interaction ligand-récepteur

Introduction

- Régulation du fonctionnement des organes
- Maintien de l'homéostasie de l'organisme

} communications cellulaires par des messagers chimiques

Messagers chimiques intercellulaires ou intracellulaires = ligands

fixation du ligand sur le récepteur

↓

série d'évènements aboutissant à la transformation du signal du messager chimique en réponse biologique : transduction du signal

Introduction

Les messagers chimiques ou ligands peuvent être :

- des neurotransmetteurs :

dont les signaux transmis sont rapides et de courtes distances (communication nerveuse).

- des hormones ou des facteurs de croissance :

- pouvant être transportés par le sang ou la lymphe (communication endocrine);

- pouvant diffuser dans le liquide extracellulaire pour atteindre les cellules voisines (communication paracrine);

- pouvant se fixer sur les récepteurs de la même cellule qui les a sécrétés (communication autocrine).

Ligands et récepteurs

- **Ligands**

Ligands = molécules de signalisation qui se lient à des récepteurs pour induire une réponse cellulaire.

On distingue deux grandes classes :

- Ligands liposolubles
- Ligands hydrosolubles

Ligands et récepteurs

- **Ligands**

- Ligands liposolubles : caractérisés par leur capacité à diffuser à travers la membrane cellulaire et se lient à leurs récepteurs intracellulaires qui peuvent être cytosoliques ou nucléaires

Ligands et récepteurs

- Ligands

- ligands hydrophiles : caractérisés par leur incapacité à diffuser à travers la membrane cellulaire. Ils se lient à des récepteurs membranaires

Ligands et récepteurs

- Récepteurs

Récepteurs = protéines possédant des sites de fixation pour des ligands, situées dans la cellule (cytosol ou noyau) ou dans la membrane plasmique, ayant les propriétés suivantes :

- spécificité : capacité d'un récepteur à ne fixer qu'un messager unique ou un nombre limité de ligands structurellement apparentés.
- affinité : force avec laquelle un ligand se fixe à son récepteur.
- saturation : pourcentage d'occupation d'un récepteur par un ligand.
- compétition : capacité des différentes molécules dont la structure est similaire à un ligand à se fixer sur le récepteur de ce dernier et ce en entrant en compétition avec le ligand naturel.

Ligands et récepteurs

- **Récepteurs**

On distingue plusieurs types de récepteurs :

- récepteurs intracellulaires représentés par :
    - récepteurs cytosoliques : situés dans le cytosol
    - récepteurs nucléaires : situés dans le noyau
- récepteurs membranaires représentés par :
    - récepteurs- canaux
    - récepteurs- enzymes
    - récepteurs couplés à la protéine G

Voies de transduction du signal et leur amplification

Le couplage du messager chimique, appelé premier messager, sur son récepteur induit une modification de la conformation tridimensionnelle de ce dernier : c'est l'activation du récepteur.

Les séquences d'évènements entre cette activation et la réponse déterminent les voies de transduction du signal ; le signal étant l'activation du récepteur et la transduction le mécanisme par lequel un stimulus est transformé en réponse.

Voies initiées par les messagers liposolubles : récepteurs intracellulaires et activation directe de gènes

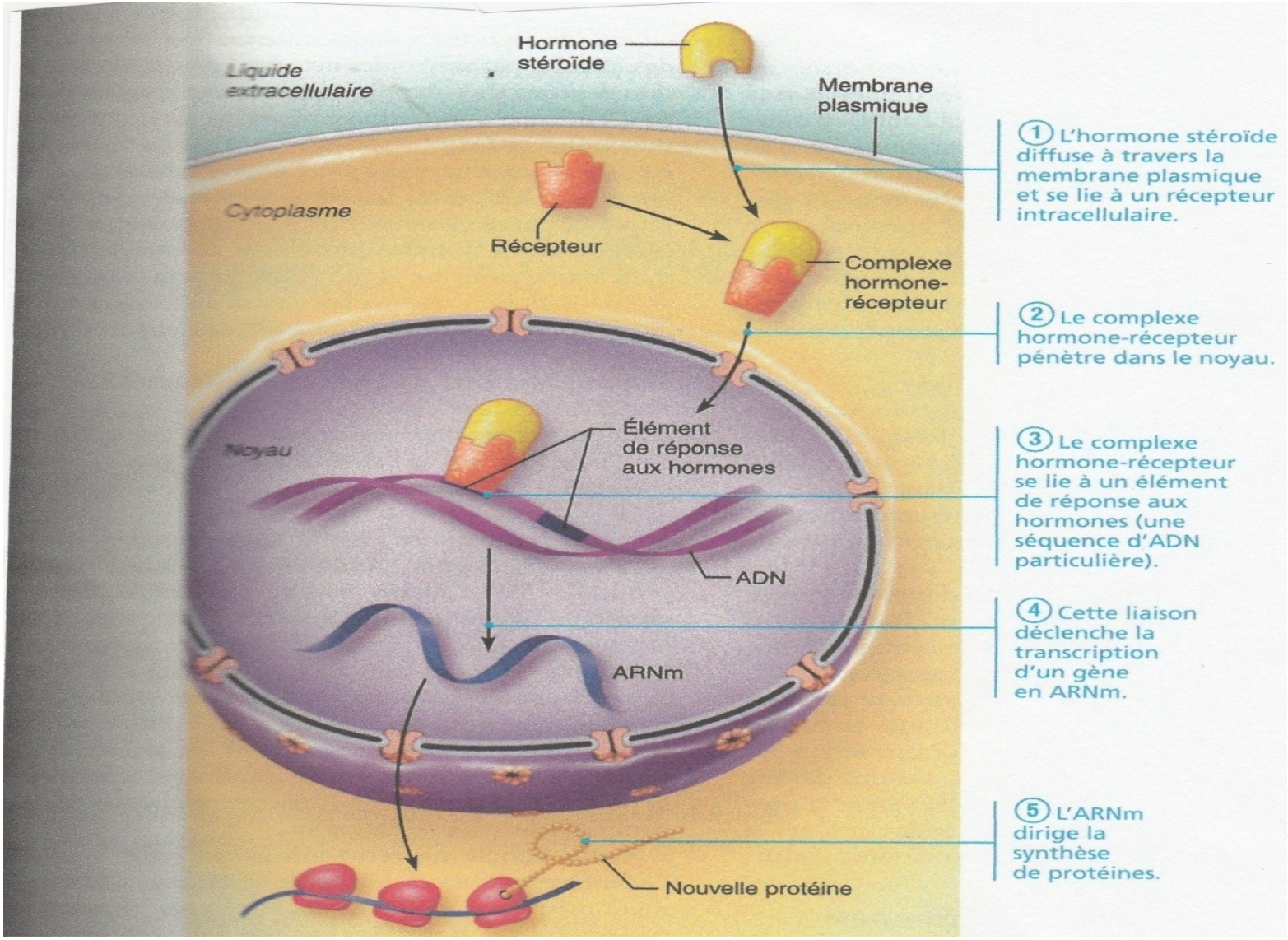
- Diffusion des ligands liposolubles dans la cellule cible

-Fixation aux récepteurs intracellulaires et leur activation

-Déplacement du complexe ligand-récepteur activé vers le noyau

- Fixation du complexe ligand-récepteur sur la chromatine au niveau d'une région de l'ADN.
- Transcription de gènes de l'ADN en ARN messager (ARNm).
- Traduction de l'ARNm dans les ribosomes cytoplasmiques avec production de molécules protéiques spécifiques (enzymes et protéines).

Un récepteur peut contrôler plus d'un gène et la transcription d'un ou plusieurs gènes peut être diminuée et non augmentée par le récepteur activé.



Activation directe d'un gène par un ligand liposoluble

Vander- physiologie humaine-6ème édition

Voies initiées par les messagers hydrosolubles : récepteurs de la membrane plasmique et seconds messagers

- Fixation des ligands hydrosolubles sur la portion extracellulaire des récepteurs de la membrane ;
- Déclenchement d'une séquence d'évènements intracellulaires (voies de transduction) suite à la formation du complexe ligand-récepteur;
- Aboutissement à la réponse physiologique correspondante.

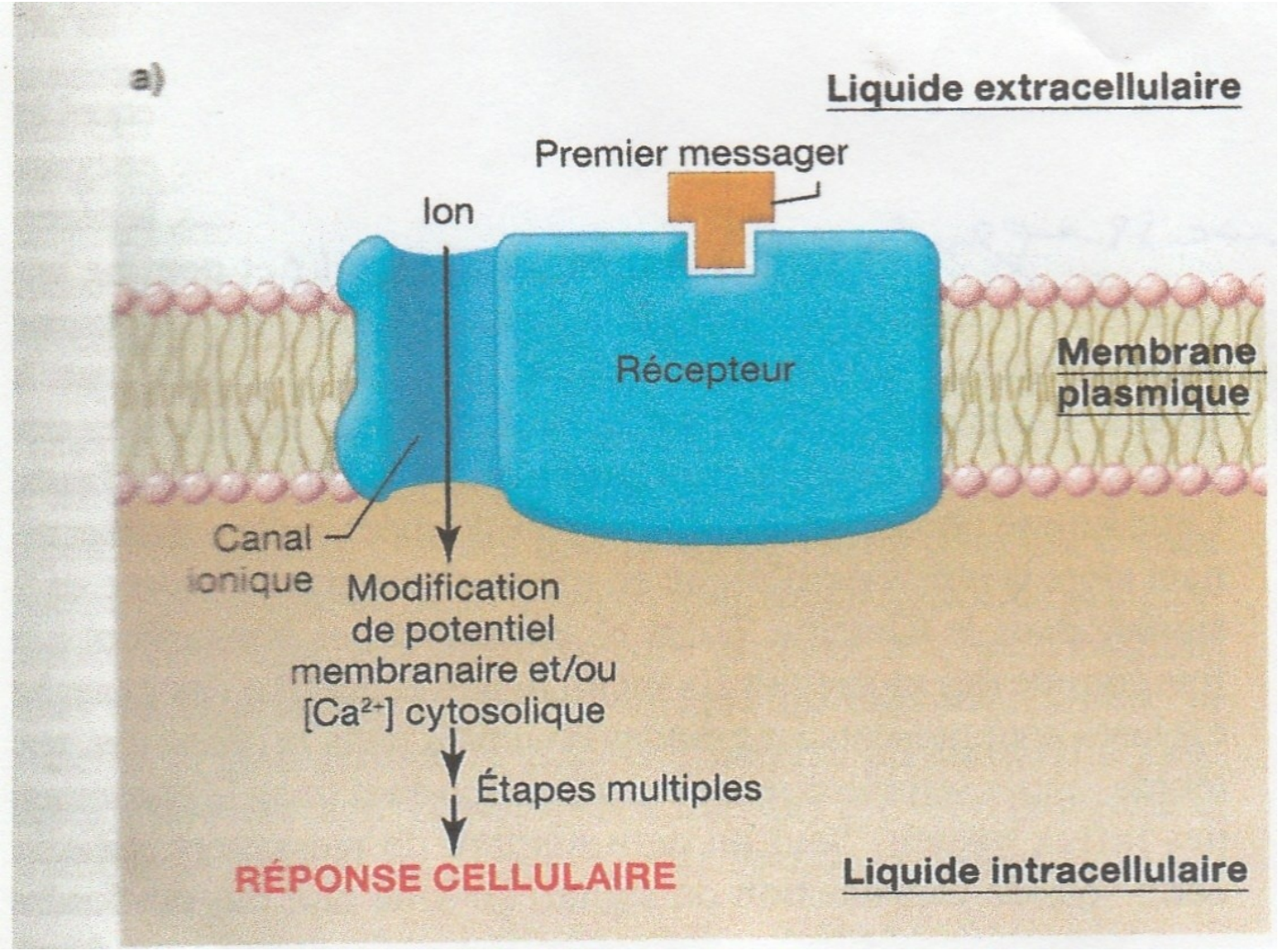
Récepteurs canaux ioniques ligands-dépendants

Récepteurs = des canaux ioniques ligand-dépendants.

La fixation du ligand sur le récepteur ⟶ activation avec changement de conformation du récepteur = canal ouvert à travers la membrane plasmique.

Ces récepteurs sont abondants dans la membrane plasmique des cellules nerveuses et musculaires.

L'ouverture de ces canaux, induite par la fixation du ligand, augmente la diffusion des ions spécifiques dans la cellule à l'origine d'une variation du potentiel de membrane de la cellule.



Mécanisme de transduction du signal dans lequel le complexe récepteur inclut un canal ionique

Vander- physiologie humaine-6ème édition

Récepteurs enzymes

Récepteurs à activité enzymatique intrinsèque = protéines kinases.

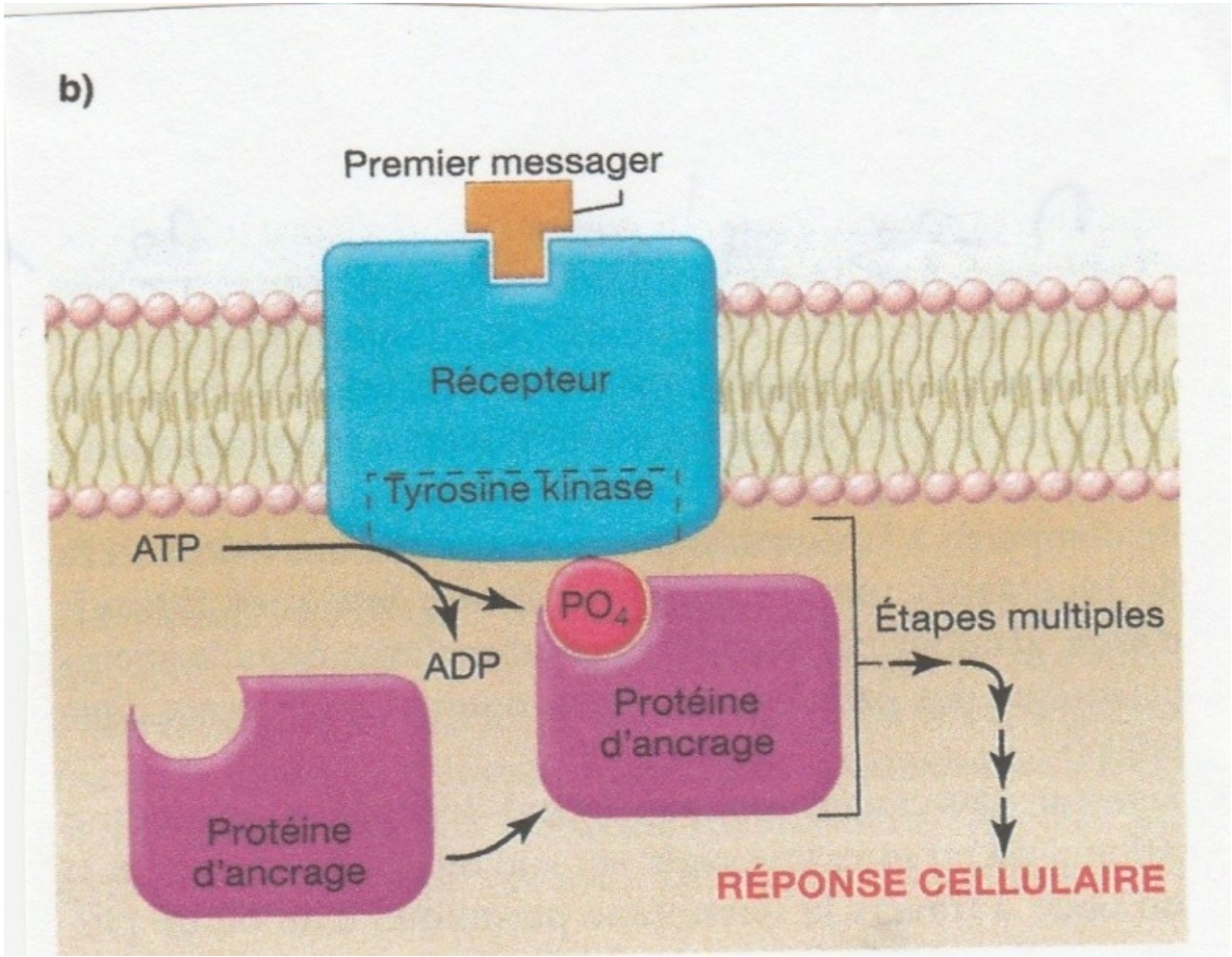
⟶ phosphorylation des protéines ayant l'acide aminé tyrosine d'où leur nom de récepteurs de la tyrosine kinase.

- fixation du premier messager sur le récepteur ⟶ modification de la conformation du récepteur ⟶ activation de sa fraction enzymatique du côté cytoplasmique ⟶ autophosphorylation du récepteur avec formation de phosphotyrosines.

Récepteurs enzymes

Les phosphotyrosines du récepteur nouvellement formées constituent des sites d'ancrage pour les protéines cytoplasmiques. Les protéines d'ancrage fixent d'autres protéines déclenchant une cascade de voies de signalisation dans la cellule dont le mécanisme repose sur l'activation des protéines par phosphorylation.

La majorité des récepteurs à activité tyrosine kinase ont pour premiers messagers des facteurs de croissance ayant un rôle dans la prolifération et la différenciation cellulaires.



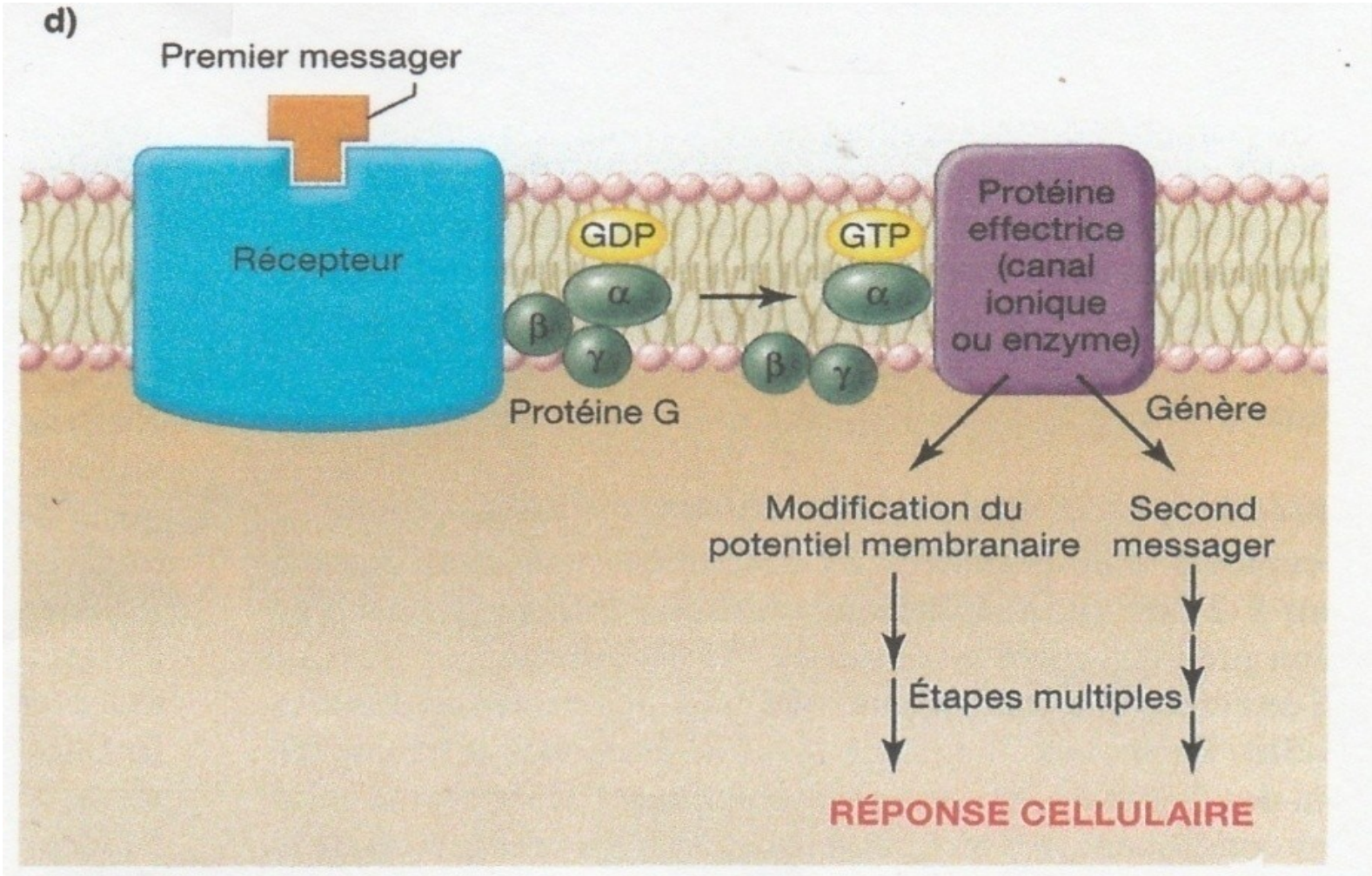
Mécanisme de transduction du signal dans lequel récepteur se comporte comme une enzyme

Vander- physiologie humaine-6ème édition

Récepteurs couplés aux protéines G

Récepteurs agissant indirectement par la protéine G, une protéine régulatrice.

Il s'agit d'un complexe protéique fixé sur le récepteur inactif et localisé à la face cytosolique de la membrane plasmique. La protéine G sert d'intermédiaire pour activer ou inactiver une enzyme ou un canal ionique lié à la membrane.



Mécanisme de transduction du signal faisant intervenir des protéines

Vander- physiologie humaine-6ème édition

Adénylate cyclase et AMPc

Fixation du premier messager ⟶ activation du récepteur membranaire ⟶ activation de la protéine G ⟶ activation de l'adénylate cyclase ⟶ conversion de l'ATP en AMPc.

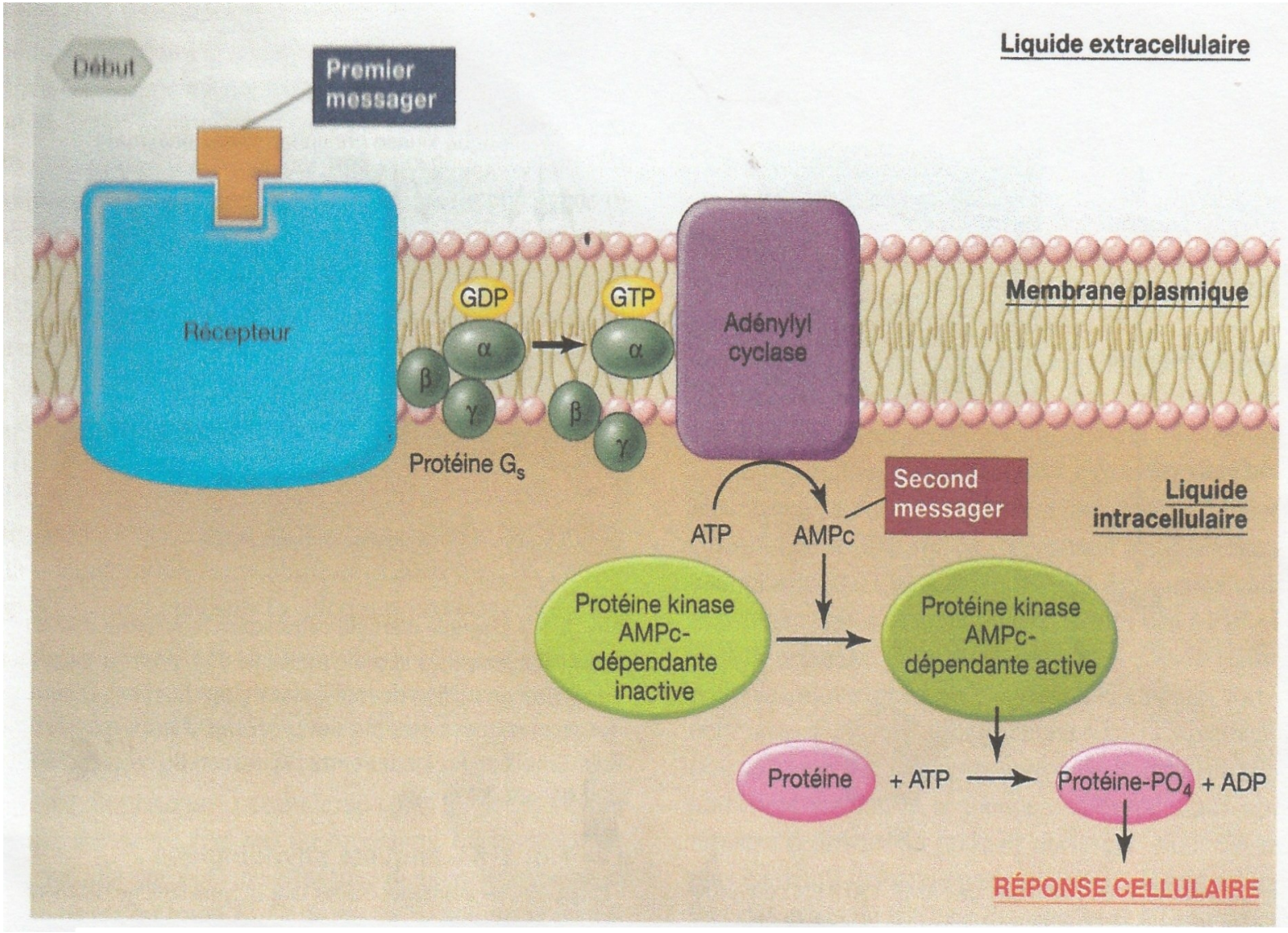
L'AMPc = second messager

↓

cascade d'évènements ⟶ réponse au premier messager.

Le mécanisme est le suivant :

- fixation de l'AMPc sur des protéines kinases et leur activation
- phosphorylation des différentes enzymes par les protéines kinases
- modification de l'activité des protéines phosphorylées à l'origine de la réponse cellulaire.

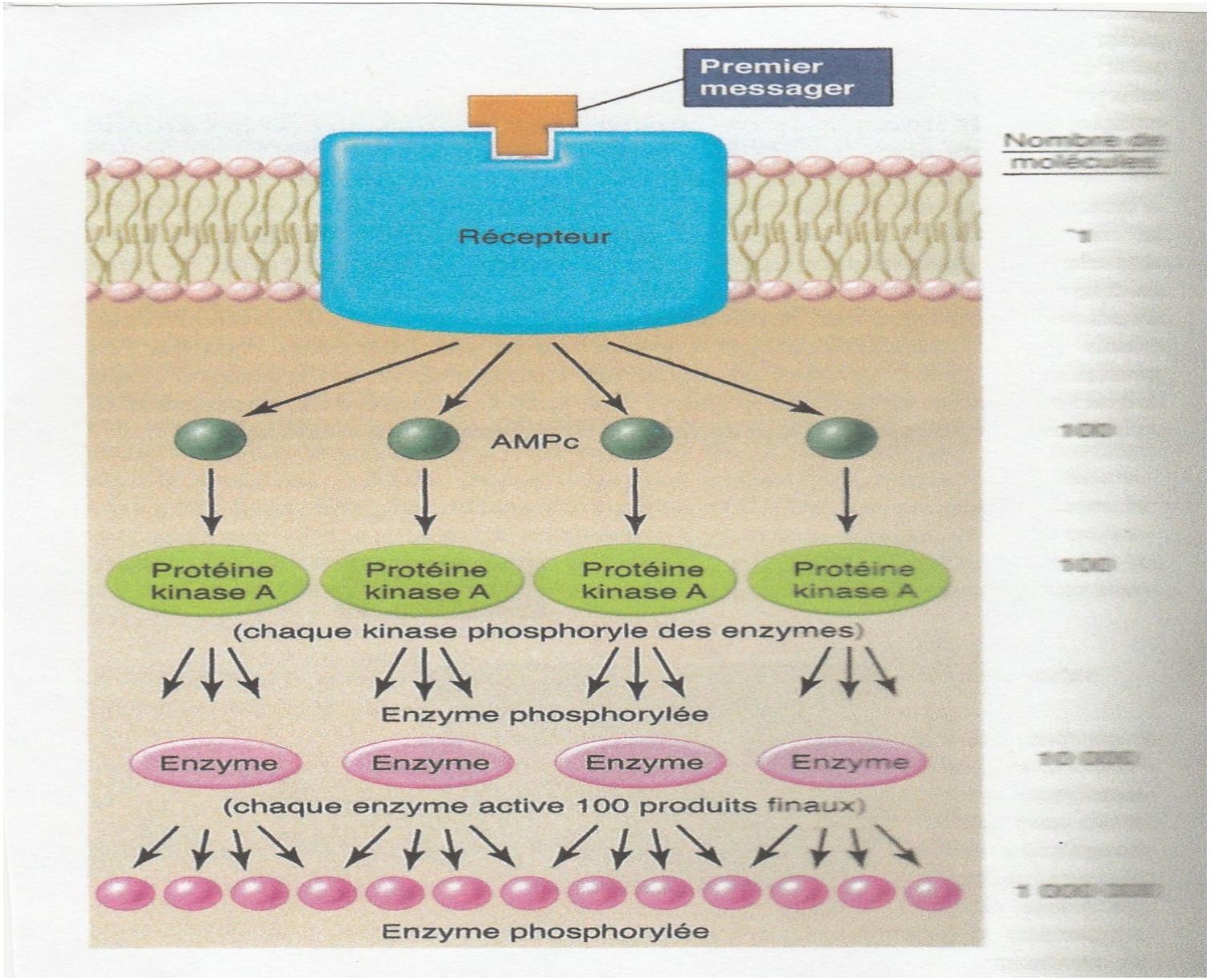


Système du second messager de l'AMPc

Vander- physiologie humaine-6ème édition

Adénylate cyclase et AMPc

La cascade des évènements, dont chaque étape active la suivante, amplifie le signal initial par effet multiplicateur. Le résultat est l'amplification considérable du signal d'entrée.



Amplification dans le système AMPc

Vander- physiologie humaine-6ème édition

Phospholipase C, diacylglycérol et inositol triphosphate

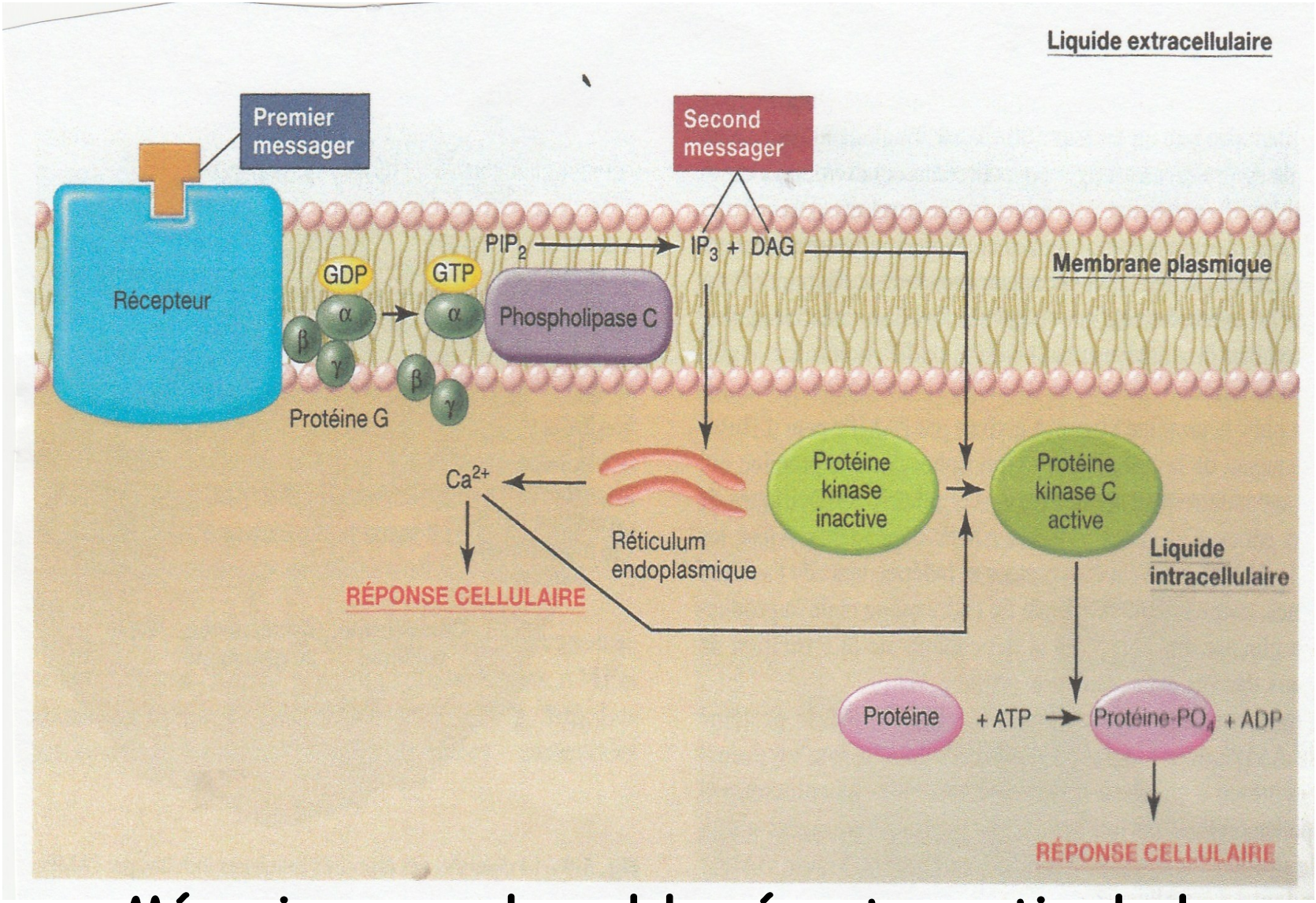
Protéine G, activée par la fixation du premier messager sur le récepteur ⟶ activation de la phospholipase C, protéine effectrice ⟶ dégradation du phosphatidylinositol biphosphate (PIP_2), phospholipide de la membrane plasmique, en diacylglycérol (DAG) et en inositol triphosphate (IP_3).

IP_3 et DAG = second messagers

Phospholipase C, diacylglycérol et inositol triphosphate

DAG ⟶ activation de la protéine kinase C ⟶ phosphorylation d'autres protéines pour aboutir à la réponse cellulaire.

IP_3 cytosolique se fixe sur des récepteurs, les canaux calciques ligand-dépendants, situés dans le réticulum endoplasmique (RE), provoquant leur ouverture. Le Ca^{++} passe, alors, du RE vers le cytosol. L'augmentation de la concentration du Ca^{++} entretient la cascade d'évènements aboutissant à la réponse cellulaire.



Mécanisme par lequel le récepteur stimule le catabolisme enzymatique de PIP_2 en IP_3 et DAG

Vander- physiologie humaine-6ème édition

Calcium comme second messager

Ca^{++} = second messager

En dehors d'une stimulation cellulaire, la concentration cytosolique du Ca^{++}est faible.

Calcium comme second messager

Une stimulation chimique ou électrique de la cellule peut changer cet équilibre avec des modifications de la concentration cytosolique du Ca^{++}.

L'augmentation de la concentration cytosolique du Ca^{++} entraîne une fixation de ce dernier sur différentes protéines.

Calcium comme second messager

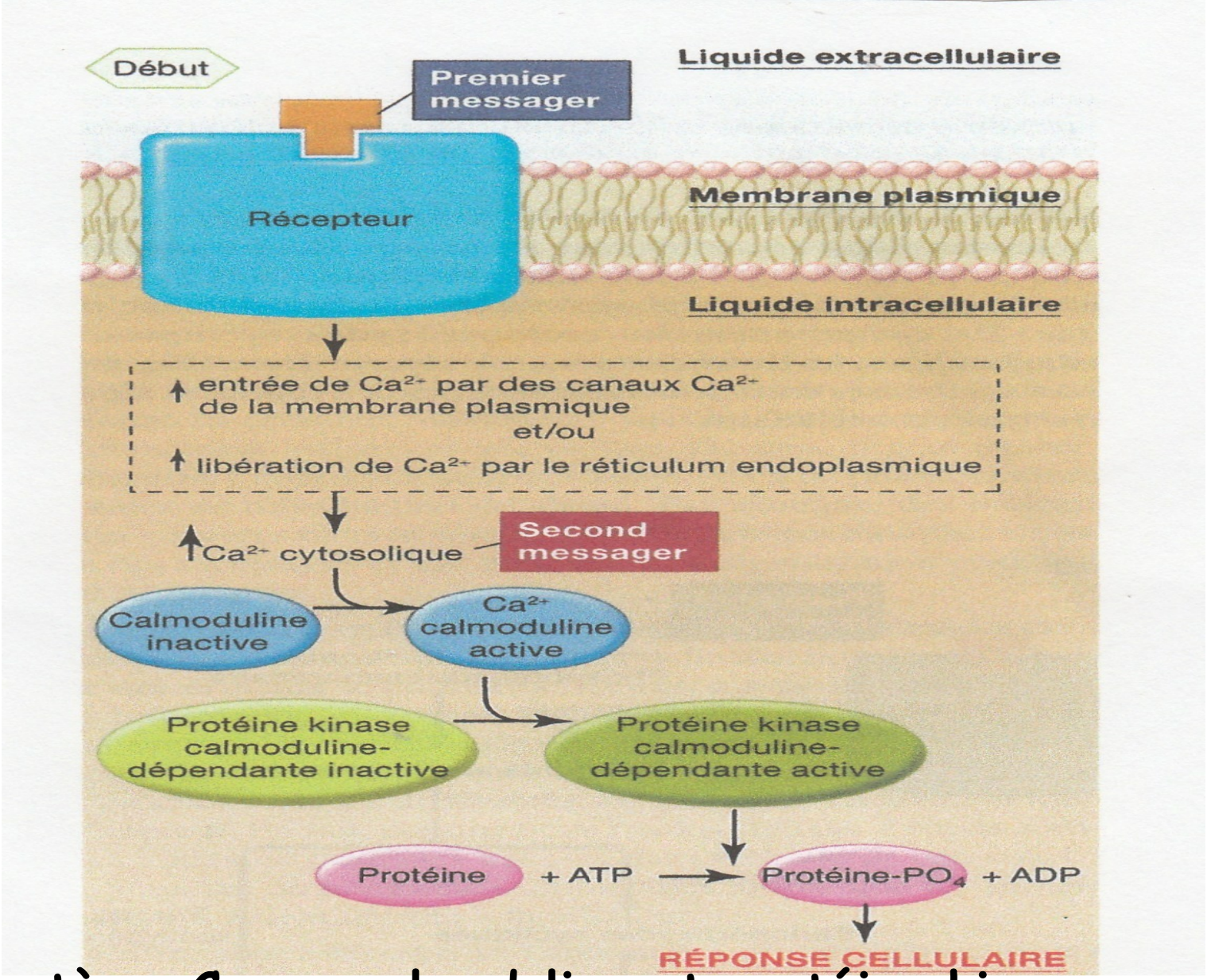
Les mécanismes communs aboutissant à une augmentation de la concentration cytosolique du Ca^{++} suite à une stimulation cellulaire sont :

- activation du récepteur :
  - ouverture des canaux calciques de la membrane plasmique en réponse au premier messager
  - libération du Ca^{++} du RE médiée par un second messager (IP_3 et le Ca^{++} du liquide extracellulaire)
  - inhibition du transport actif du Ca^{++} hors de la cellule
- ouverture des canaux calciques potentiels-dépendants

Calcium comme second messager

Les principaux mécanismes induisant la réponse cellulaire suite à une augmentation de la concentration du Ca^{++} cytosolique sont :

- le Ca^{++} en se fixant sur la calmoduline, protéine cytosolique, entraîne une modification de la conformation de cette dernière. La calmoduline active ou inhibe un grand nombre d'enzymes, notamment les protéines kinases.
- le Ca^{++} se fixe sur d'autres protéines qui se comportent comme la calmoduline.
- le Ca^{++} se fixe directement sur des protéines et modifie leur réponse.



Système Ca++ ,calmoduline et protéine kinase calmoduline -dépendante

Vander- physiologie humaine-6ème édition

Récepteurs de la membrane plasmique et transcription génique

De nombreux premiers messagers peuvent, en se fixant sur des récepteurs membranaires, par le biais des voies de transduction et les seconds messagers, phosphoryler des facteurs de transcription ou moduler la transcription génique.

Mécanismes de régulation du complexe ligand-récepteur

Le nombre de récepteurs et leurs propriétés sont variables en fonction des modifications des conditions physiologiques.

Le nombre de récepteurs d'une cellule ou leur affinité pour le ligand peut augmenter ou diminuer.

Mécanismes de régulation du complexe ligand-récepteur

Lorsqu'une cellule est exposée à une forte concentration extracellulaire du messager chimique pendant un temps suffisant, le nombre de ses récepteurs peut diminuer.

Cela a pour effet d'atténuer la capacité de réponse de la cellule cible à une stimulation intense ou répétée du messager chimique. La cellule est désensibilisée. Il s'agit d'une régulation négative ou « down regulation».

Mécanismes de régulation du complexe ligand-récepteur

La régulation positive ou «up regulation» est une augmentation du nombre de récepteurs au ligand dans la cellule suite à l'exposition prolongée de cette dernière à de faibles concentrations du messager chimique. Ce qui entraîne une augmentation du degré de la réponse.

Mécanismes de régulation du complexe ligand-récepteur

Les deux régulations négative et positive sont le fait d'une continuelle synthèse et dégradation des récepteurs.

Dans la régulation négative, une fois que le ligand se fixe à son récepteur, le complexe ligand-récepteur est capté par endocytose dans la cellule: c'est le phénomène d'internalisation. Il en résulte une dégradation intracellulaire du récepteur. De ce fait, à des concentrations élevées de messagers chimiques, le nombre de récepteurs diminue.

Mécanismes de régulation du complexe ligand-récepteur

La régulation positive est possible grâce à la présence de stocks de récepteurs sur les membranes des vésicules intracellulaires. Ces dernières sont incorporées dans la membrane plasmique augmentant le nombre de récepteurs au cours de la régulation positive.

Un autre mécanisme intervenant dans la régulation positive et négative est la modification de l'expression des gènes.

Conséquences de l'interaction ligands-récepteur

- Modification de la perméabilité et/ou du potentiel de repos de la membrane plasmique par ouverture ou fermeture des canaux ioniques
- Synthèse des protéines et des enzymes dans la cellule
- Activation ou inhibition d'enzymes
- Déclenchement de l'activité sécrétrice
- Stimulation de la mitose et la méiose